Aus dem Institut für experimentelle Therapie und dem Georg Speyer-Hause zu Frankfurt a. M.

Chemotherapeutische Trypanosomen-Studien.

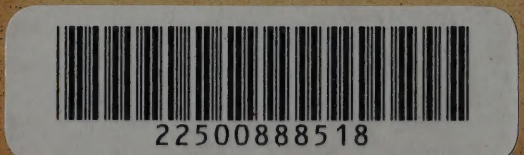
Von

P. Ehrlich.

(Vortrag, gehalten in der Sitzung der Berliner medizinischen Gesellschaft am 13. Februar 1907.)

(Sonderabdruck aus der Berliner klinischen Wochenschrift, 1907, No. 9—12.)

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. wellMOmec
Coll. ~~pam~~ P
No. 5665



Sonderabdruck aus der Berliner klinischen Wochenschrift, 1907, No. 9—12.

Aus dem Institut für experimentelle Therapie und dem Georg Speyer-Hause zu Frankfurt a. Main.

Chemotherapeutische Trypanosomen-Studien.

Von

P. Ehrlich.

(Vortrag, gehalten in der Sitzung der Berliner medizinischen Gesellschaft am 13. Februar 1907.)

Zu den therapeutischen Problemen, die gerade im Augenblick die moderne Medizin am meisten bewegen, gehört unzweifelhaft die Bekämpfung der durch Trypanosomen bedingten Tier- und Menschenkrankheiten. Die hoffnungsvollen Resultate, die gerade bei der Bekämpfung der so verheerenden afrikanischen Schlafkrankheit von Ayres Kopke[1]), von Broden und Rodhain[2]), von Todd[3]), von van Campenhout[4]), von Breinl und Todd[5]), sowie inbesondere an einem sehr grossem Material von Robert Koch[6]) erzielt wurden, haben die allgemeine Aufmerksamkeit auf dieses so wichtige Gebiet gelenkt. Es dürfte Sie daher vielleicht interessieren, wenn ich Ihnen hier über die rein experimentelle Seite der Frage, die ausschliesslich auf Tierversuchen beruht, in kurzem berichte. Denn entsprechend der modernen Richtung unserer Wissenschaft hat auch hier die experimentelle Therapie für die Praxis den mühseligen Auf-

1) Ayres Kopke, Trypanosomiase humaine, Rapport, XV. Congrès international de Médecine, Lisbonne, April 1906. Archivos de Hygiene et pathologia exoticas, Vol I., Fasc. 2, Lissabon, 31. Dezember 1906.

2) Broden und Rodhain, Archiv für Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. X, 15. November 1906 u. Bd. XI, 1. Februar 1907.

3) Todd, The treatment of Human Trypanosmiasis by Atoxyl. Brit. med. Journ. 5. V. 1905.

4) 5) Breinl and Todd, Atoxyl in the treatment of Trypanosomiasis, Brit. med. Journ. 19. I. 1907.

6) R. Koch, Deutsche med. Wochenschrift, 1906, No. 5, und 1907, No. 2.

klärungsdienst übernommen. Hunderte, Tausende von Substanzen mussten erst im Tierversuch erprobt werden, ehe die Auslese der nur zwei oder drei Substanzen, die überhaupt für die Heilversuche ernsthaft in Betracht gezogen werden können, erreicht wurde. Eine weitere Bedeutung dieser Richtung ist darin zu sehen, dsss es durch sie möglich ist, in wichtige Details des Heilungsvorganges Einblick zu gewinnen und Störungen desselben aufzuklären. Ein Teil der Erscheinungen, die ich in meinen Tierversuchen aufgefunden habe, scheinen in ganz genau derselben Weise auch bei der Behandlung des Menschen aufzutreten, und es ist gar nicht zu bezweifeln, dass die humane Therapie auch in Zukunft auf andere bedeutungsvolle Erscheinungen, über die ich heute berichten werde, stossen wird. Abgesehen hiervon, lässt die experimentelle Richtung einen näheren Einblick in den Wirkungsmechanismus der Arzneistoffe erhoffen.

I.

Die Zeiten der reinen empirischen Therapie sind ja vorüber. Es ist das dringendste Bestreben von uns allen, einen näheren Einblick zu gewinnen in das „Wie und Warum“ der Heilwirkung. Sie wissen, dass mich gerade diese Fragen seit mehr als 25 Jahren beschäftigt haben. Meine so lange unbeachtet gebliebene Vorstellung, dass die Verteilung chemischer Körper im Organismus das Bindeglied zwischen chemischer Konstitution und therapeutischer Wirkung darstellt, fängt nun in den letzten Zeiten, nachdem sie als Urquelle der Seitenkettentheorie in der Immunitätslehre von Bedeutung geworden ist, endlich auch in ihrem eigentlichen Gebiete an, Boden zu fassen. Was wir wollen, ist eine Chemotherapia specifica, d. h. wir suchen chemische Mittel, die einerseits von bestimmten Parasiten aufgenommen werden und dieselben abzutöten imstande sind, die aber andererseits in den zur Abtötung nötigen Mengen von dem Organismus ohne zu grossen Schaden ertragen werden. Bezeichnen wir im Sinne meiner Anschauung Stoffe, die von den Parasiten verankert werden, als bakteriotrope oder allgemeiner nach Hans Meyer als ätiotrope, die Verankerung vom Organismus insgemein als organotrop, so werden solche spezifische Arzneimittel nur dann ihren Zweck erfüllen können, wenn die Aetiotropie stärker ist als die Organotropie. Das ist bei den Bakterien im allgemeinen nicht der Fall. Sie erinnern sich an die berühmten Versuche von Koch, in

denen er Milzbrand infizierten Tieren derartige Mengen Sublimat injizierte, dass die Bacillen bei Zugrundelegung der Desinfektionsversuche hätten abgetötet werden müssen; aber der Erfolg war in vivo ein vollkommen negativer. Die Tiere starben schneller, ohne dass eine Beeinflussung der Parasiten erreicht wurde. Es überwog also in diesem Falle die Organotropie ganz erheblich über die Bakteriotropie.[1]) Die Anschauung, dass ein Stoff nur auf Gewebe, von denen er verankert wird, wirken kann, ist ja eigentlich ein selbstverständliches Axiom, das seit Beginn der Medizin in den Köpfen gespukt hat. Sprach doch ein mittelalterlicher Anatom direkt davon, dass die Arzneimittel Spiculae hätten, mit denen sie sich in die Organe einspiessten, aber ich behaupte, dass diese an und für sich selbstverständliche Vorstellung in der Pharmakologie absolut unterdrückt worden ist, und dass bis zu meinen Arbeiten Versuche, dieses Axiom zu beweisen und für die Medizin nutzbar zu machen, überhaupt nicht vorhanden waren. Der Grund dieser Erscheinung liegt darin, dass es so ausserordentlich schwer hält, für die gewöhnlichen Arzneistoffe eine ins feine Detail gehende Vorstellung über die Verteilung im Organismus zu gewinnen, und dass diese Aufgabe im idealen Sinne überhaupt nur bei den Substanzen, die direkt

---

1) Anmerkung: Vor einiger Zeit hatte ich in Gemeinschaft mit Dr. Bechold (Hoppe-Seyler, Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. 47, Heft 2 u. 3, p. 173—199) eine Reihe von Halogenprodukten der Phenole und deren Derivate gefunden und konstatiert, dass einige dieser Substanzen, wie z. B. das Tetrabrom-o-kresol, gegenüber den Diphtheriebazillen eine desinfizierende Wirkung von ausserordentlicher Kraft besitzen. Dabei sind sie so ungiftig, dass es möglich war, dem Tierkörper ohne Schaden Dosen einzuverleiben, von denen schon weniger als der hundertste Teil genügt haben würde, die Bakterien in vitro in der weiteren Entwicklung zu hemmen bezw. abzutöten. Trotzdem versagten aber alle diese Mittel bei der inneren Desinfektion und zeigte es sich, dass schon das Blutserum an und für sich in erheblichem Masse die Desinfektionswirkung hinderte, trotzdem an und für sich keine dieser Substanzen eine Eiweissfällung bewirkte. Wir kamen daher zu dem Schluss, dass die Bindung dieser Desinfizienzen durch die Bakterien, welche ja die Desinfektionswirkung bedingen muss, eine lockere sein kann, die mehr oder weniger gelöst werde, sobald andere Substanzen hinzukommen, welche ebenfalls die betreffenden Desinfizienzien chemisch oder physikalisch zu binden vermögen. Busk (Biochemische Zeitschrift, I. Bd., p. 424—444) kam bei seinen photobiologischen Studien unabhängig von uns genau zu demselben Resultat, indem er zeigte, dass eine Hinzusetzung von Serum die toxische Wirkung einer grossen Menge sensibilisierender wie nichtsensibilisierender, verschiedenen chemischen Gruppen entnommener Stoffe gegenüber Paramäcien verringert resp. aufhebt. Für die Erklärung dieser Tatsache schliesst er sich vollkommen unserer Hypothese der Eiweissbindung an.

sinnfällig sind, gelöst werden kann. Es sind dieses die Farbstoffe. Meine Arbeiten über vitale Färbung, die mir zeigten, dass gewisse Farbkörper zu bestimmten Organteilen besondere Affinitäten besitzen, führten mich auf den rechten Pfad. Musste doch in dieser biologischen Tatsache ein Anreiz zur therapeutischen Verwertung im Sinne einer lokalisierten Organtherapie liegen. So sagte ich im Jahre 1890 in Zusammenfassung früherer Aeusserungen in meiner gemeinschaftlich mit Leppmann publizierten Arbeit „über schmerzstillende Wirkung des Methylenblau“ [1]): „Zweck einer solchen ist es, die Gesamtheit der Stoffe festzustellen, welche sich bei der Einverleibung in Zellen bestimmter Organe aufspeichern, und aus der Reihe dieser Stoffe die Mittel zu finden, welche bei krankhaften Veränderungen der betreffenden Organe therapeutisch wirksam sind. In dieser Beziehung ist die zellulare Therapie eine Konsequenz der spezifischen Zellenernährung, da ja nur die Stoffe die Zelle wirklich beeinflussen können, welche von ihr, wenn der Ausdruck gelten soll, gefressen werden.“

Auch ich bin nicht gleich im Anfange meiner Arbeiten auf die Anwendung des distributiven Standpunktes behufs Bekämpfung der Infektionskrankheiten gekommen. So erinnere ich mich, dass Leopold Landau mir etwa 1880, als ich das Methylenblau als einen besonders geeigneten Bakterienfarbstoff empfohlen hatte, den Vorschlag machte, dasselbe zur inneren Antisepsis zu benutzen, ohne dass ich mich entschliessen konnte, dieser Anregung Folge zu leisten. Als ich aber dann später die biologischen Verhältnisse des Methylenblau und seine Beziehungen zum Nervensystem im Tierversuch kennen gelernt hatte [2]), als der darauf basierte, mit meinem Freunde Leppmann gemeinschaftlich unternommene Versuch [3]), Neuralgien mit Methylenblau günstig zu beeinflussen, nicht ganz erfolglos verlaufen war, wagte ich es, das Methylenblau bei Malaria zu verwenden, und fand hier bei Direktor Paul Guttmann das vollste Entgegenkommen. Gemeinschaftlich haben wir dann konstatiert, dass bei einigen Fällen einheimischer Malaria das Methylenblau sich als ein wirkliches Specificum bewährte. Bestätigungen sind vielfach und an einem grossen Material erfolgt — ich erwähne hier nur Ivanow und Cardamatis —, während wieder andere Beob-

1) Deutsche med. Wochenschr., 1890, No. 23.
2) Deutsche med. Wochenschr., 1886, No. 4.
3) l. c.

achter, zumal solche, die an Tropenmaterial arbeiteten, vorwiegend oder fast ausschliesslich negative Resultate zu verzeichnen hatten. Den jetzigen Standpunkt der Frage präzisiert Ruge in seinem Handbuch der Malariakrankheiten damit, dass „das Methylenblau sehr verschieden kräftig gegen die verschiedenen Parasitenarten wirkt. So ist seine Wirksamkeit gegenüber den Quartanparasiten derjenigen des Chinins zum mindesten gleich. Gegen die Tertianparasiten wirkt es schon weniger prompt und versagt gegenüber dem Doppeltertianfieber in der Hälfte der Fälle, und auch beim Tropenfieber mussten, wenn es wirken sollte, so hohe Gaben gegeben werden, dass unangenehme Nebenwirkungen auftraten". Ich konnte damals diese Erscheinungen, die ich jetzt auf Grund meiner Trypanosomenstudien besser deuten kann, mir nicht erklären; ich sah aber ein, dass ohne Tierexperimente ein wirkliches Eindringen und eine Förderung der Methylenblautherapie gar nicht möglich war und musste daher dieses Studium vorläufig fallen lassen. Ich hatte mir aber schon damals vorgenommen, die erste Gelegenheit zu benutzen, um eine chemotherapeutische Bekämpfung der Protozoenerkrankungen systematisch zu erproben. Diese langersehnte Gelegenheit boten die tierpathogenen Trypanosomen, da diese auf kleinere Tiere sehr leicht zu übertragen sind und es hierdurch ein leichtes war, die Versuche in beliebig grossem Maasstabe durchzuführen.

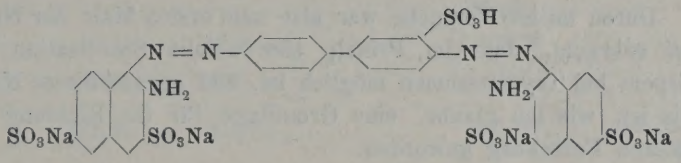
Wie Sie wissen, existieren eine ganze Reihe von Tierkrankheiten die durch Trypanosomen bedingt sind. Ich erwähne hier nur die Nagana, die Tsetsekrankheit der afrikanischen Haustiere, die indische Surra, die Dourine oder Beschälkrankheit der Pferde und die südamerikanische Equidenkrankheit, Mal de Caderas, welche auch von dem heute als Gast hier anwesenden Herrn Prof. Lignière's eingehend studiert worden ist. Zu meinen ersten Versuchen diente ein Stamm des Mal de Caderas, den ich der stets bereiten Freundlichkeit des der Wissenschaft so frühzeitig entrissenen Prof. Nocard zu verdanken hatte. Ich habe daher 1904 in Gemeinschaft mit Dr. K. Shiga[1]) zuerst eine grosse Reihe der verschiedensten Substanzen, die die Hundertzahl weit übersteigt, durchprobiert, um zu sehen, ob eine von ihnen irgend einen Einfluss auf die Erkrankung auszuüben im-

1) Berliner klin. Wochenschr. 1904, No. 13 und 14.

stande war. Ich fand unter den vielen Produkten endlich einen roten Farbstoff, der der Benzopurpurinreihe angehört, also einer Farbstoffklasse, die durch die grosse Verwandtschaft zur Baumwollfaser ausgezeichnet ist, einen Stoff, der den Krankheitsverlauf bei Mäusen um wenige Tage verzögerte. Es war das zwar nicht viel, aber immerhin etwas. Wer wirklich Chemotherapie treiben will, der wird sich ohne weiteres klar zu machen haben, dass die Auffindung irgend einer Substanz, die gegen eine gewisse Infektion eine Wirkung ausübt, immer Sache des Zufalls sein wird; er wird auch sicher nicht erwarten, dass ihm gleich auf den ersten Anhieb eine optimale Substanz zufliegen wird, sondern er wird vielmehr zufrieden sein, wenn er überhaupt Stoffe von einer deutlichen, wenn auch beschränkten Wirkungskraft findet. Zweck der synthetischen Chemie ist es dann, diese Ausgangssubstanzen durch eingehende synthetische Versuche zu verbessern, indem neue Gruppen eingeführt, andere eliminiert werden, und so eine Pluralität von Verbindungen erzielt wird, unter denen man die optimale heraussuchen kann. Ich bin überzeugt, dass für derartige Untersuchungen am besten eigene Institute für Chemotherapie gegründet werden, in denen die neuen Arzneimittel synthetisch erzeugt und gleichzeitig geprüft werden können. Dank der hochherzigen Stiftung von Frau Franziska Speyer ist unter dem Beirat von Herrn Prof. Ludwig Darmstädter in Frankfurt das erste derartige Institut, das Georg Speyer-Haus, errichtet worden. Damals, als ich meine Versuche anfing, fehlte mir die äussere Gelegenheit, um auf diesem Gebiete tätig zu sein, und ich bin daher Herrn Dr. Arthur Weinberg zu stetem Danke verpflichtet, dass er mir durch lange Jahre unentwegt den reichen Schatz seines chemischen Wissens und Könnens zur Verfügung stellte. Durch diese seine Hilfe ist es mir möglich geworden, eine grosse Reihe neuer Farbstoffe der Benzopurpurinreihe zu gewinnen und darunter endlich einen ausfindig zu machen, — das Trypanrot — der imstande ist, eine wirkliche Heilwirkung auf den von uns benutzten Trypanosomenstamm zu erzielen.

a) Benzidinfarbstoffe.

Das Trypanrot wurde erzielt durch die Kombination von 1 Molekül tetrazotierter Benzidinmonosulfosäure und 2 Molekülen Naphthylamindisulfosaurem Natrium, dementsprechend kommt ihm die Konstitutution zu:



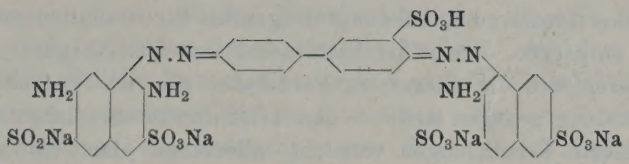
Durch die grosse Zahl der in ihm enthaltenen Säurereste, die die Zahl von 5 erreicht, ist es trotz des grossen Moleküls und im Gegensatze zu anderen Farbstoffen der Benzopurpurinreihe von einer absolut ausreichenden Löslichkeit. Um so auffälliger ist es, dass die bei Injektion von Tieren erzielten Färbungen von ausserordentlicher Haltbarkeit sind, indem nach solchen Injektionen die Tiere durch Wochen, ja durch Monate ihre Rotfärbung beibehalten, die nur ganz allmählich abblasst.

Der von mir für die Versuche verwandte Stamm der Mal de Caderas-Parasiten war damals so beschaffen, dass die Tiere am 4.—5. Tage an der Infektion zugrunde gingen, und zwar ohne Ausnahme zugrunde gingen. Eine spontane Heilung oder auch nur einen chronischen Verlauf haben wir bei unseren Tieren nie beobachtet. Injiziert man nun Mäusen 24 Stunden nach der Infektion, zu einer Zeit, in welcher im Blute schon vereinzelte Trypanosomen nachweisbar sind, Trypanrot, so findet man, dass am nächsten Tage die Parasiten verschwunden sind. In der grossen Mehrzahl der Fälle ist durch diesen Akt eine definitive Heilung der Tiere eingetreten, indem bei dauernder Beobachtung der Tiere, die sich über ein halbes Jahr und länger hinaus erstreckte, die Mäuse vollkommen gesund blieben. Ich glaube, dass dieses von mir 1904 gefundene Resultat von grosser Bedeutung ist, indem es die Möglichkeit zeigt, durch eine einmalige Injektion eines chemischen Körpers eine vollkommene Sterilisation des Organismus zu erzielen, das heisst, mit einem Schlage die Vernichtung der im Organismus schon in beträchtlicher Menge enthaltenen Parasiten herbeizuführen. Entziehen sich nur wenige Keime der primäreu Vernichtung, so bleiben die Tiere — und es kommt das bei der Trypanrotbehandlung ausnahmsweise vor — wochenlang trypanosomenfrei. Aber dann tauchen plötzlich wieder einzelne Parasiten im Blute auf, die sich rasch vermehren und binnen wenigen Tagen den Tod des Tieres herbeiführen. Dieses Resultat wurde vollinhaltlich bestätigt durch Laveran bei Mäusen, die mit Mbori-Parasiten infiziert waren, und dann von Halberstädter mit Parasiten, die von der Dourine herstammten.

Durch unsere Versuche war also zum ersten Male der Nachweis erbracht, dass im Prinzip eine solche Sterilisation des Körpers bei Trypanosomen möglich ist, und gerade dieser Nachweis ist, wie ich glaube, eine Grundlage für die Richtung der späteren Forschung geworden.

Dass es sich bei diesen Versuchen nur um einen ersten Anfang handelte, habe ich in Gemeinschaft mit Shiga schon in der ersten Arbeit aufs deutlichste zum Ausdruck gebracht, indem wir zeigten, dass das Trypanrot bei anderen Tierspezies, schon bei der Ratte, lange nicht den günstigen Erfolg hatte, wie bei Mäusen und dass gegenüber einer anderen Parasitenart, dem Trypanosoma Brucei der Tsetse-Erkrankung auch bei der Maus ein Heilresultat fast vollkommen ausblieb. Dagegen gelang Laveran der wichtige Nachweis, dass durch eine kombinierte Behandlung von arseniger Säure und Trypanrot, von denen jedes für sich nur eine Lebensverlängerung, aber keine Heilung auslöste, ein volles Heilresultat erzielt werden konnte. Genau dieselben Beobachtungen hat auch Dr. Ewald Franke im Institut für experimentelle Therapie gemacht, indem er Heilresultate bei Kaninchen und auch bei Affen erzielte.

Die spätere experimentelle chemotherapeutische Forschung bewegte sich wesentlich in drei verschiedenen Richtungen, und zwar 1. in der Richtung der Verbesserung der Trypanrotfarbstoffe. Ich selbst habe in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Weinberg eine grosse Reihe von Variationen, etwa 50 verschiedene Substitutionen des Trypanrots, untersucht. Die einzelnen Versuche, die ich später in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Weinberg publizieren werde, hier näher zu besprechen, würde ein zu weites Eingehen in sehr subtile chemische Details beanspruchen, und ich bemerke daher nur, dass unter den Substitutionsprodukten des Trypanrots, wie dem Oxytrypanrot, dem Amidotrypanrot, dem Amido-oxy-trypanrot, dem Di-oxy- und Di-amido-Trypanrot, eins oder das andere eine etwas kräftigere Wirkung gegenüber dem Naganastamm zeigte als das Ausgangsmaterial. Erwähnen möchte ich ferner, dass in allen den als wirkungsfähig gefundenen Substanzen die im Naphthalinkern sitzenden Schwefelsäurereste die Position 3, 6 einnehmen, während die oben erwähnten neu eingeführten Reste am besten in die Position 7 des Naphthalinkerns verlegt werden.



Weiter möchte ich erwähnen, dass diese Untersuchungen schon im Dezember 1905 abgeschlossen waren, und dass ich eine der Substanzen, ein Amidotrypanrot obiger Konstitution schon Herrn Geheimrat Koch auf seine Expedition zu Versuchen mitgegeben habe. Im Juni des vorigen Jahres haben dann Nicolle und Mesnil im Institut Pasteur unter direktem Hinweis auf meine Trypanrotarbeit und als deren Fortsetzung eine weitere sehr grosse Zahl synthetischer Farben geprüft, die ihnen zu diesem Behufe von den Farbfabriken vorm. Fr. Bayer u. Co. hergestellt waren, unter denen sich natürlich eine grosse Zahl befand, die ich schon vor ihnen in Händen gehabt hatte. Besonders bemerkenswert ist hierbei, dass es ihnen gelang, auch blaue resp. violette Farbstoffe, die sich von der 1,8 Amido—Naphthol—3,6—Sulfosäure ableiten, zu erzielen, von denen einige gegen Mal de Caderas und Nagana sowie Trypanosoma gambiense bessere Wirkung ausübten als das Trypanrot selbst; dies allerdings nicht gegen alle Trypanosomenarten, da nach den Untersuchungen von Wenyon das Trypanosoma dimorphon wohl besser auf roten Farbstoff reagiert.

b) Basische Triphenylmethanfarbstoffe.

Wendelstadt verdanken wir Versuche, die auf eine neue Klasse von Verbindungen hindeuten, indem er den Nachweis erbrachte, dass Malachitgrün und Brillantgrün, also das Tetramethyl- resp. Tetraäthyldiamidodiphenylcarbinol schon in ausserordentlich geringen Dosen imstande ist, die Trypanosomen zeitweise zum Verschwinden zu bringen. Allerdings waren die definitiven Heilresultate Wendelstadt's[1]), der mit der sehr schwer beeinflussbaren Form der Nagana bei Ratten arbeitete, zunächst keine befriedigenden, aber nichtsdestoweniger ist doch der von ihm erbrachte Nachweis, dass Gruppen der Triphenylmethanfarbstoffe überhaupt trypanocive Wirkung ausüben, von erheblicher Wichtigkeit. Besonders hemmend stehen aber der Verwendung des Malachitgrüns die starke Giftigkeit einerseits

1) Wendelstadt u. Fellmer, Deutsche med. Wochenschr., 1904, S. 1711. Zeitschr. f. Hyg., 1906, Bd. 52.

und die intensiven entzündungserregenden Eigenschaften andererseits entgegen. Ich selbst hatte schon mit Dr. Shiga — und es waren dies die allerersten Farbstoffe, die ich überhaupt in Anwendung gezogen hatte — der Malachitgrünreihe nahestehende sulfonierte Verbindungen versucht, allerdings ohne eine trypanicide Wirkung zu erzielen. Genau dasselbe Resultat hat seinerseits Wendelstadt mit den vom Malachitgrün sich ableitenden Sulfosäuren erhalten. Es war also die Absicht, durch Einführung des Sulfosäurerestes und die damit verbundene Herabminderung der Toxicität zu unschädlichen Heilstoffen zu gelangen, gescheitert, aber es boten sich noch andere Wege, dem gewünschten Ziele sich zu nähern. Ich habe schon früher konstatiert, dass einige Fuchsinfarbstoffe besser verwendbar wären, wenn man der Substitution der Aethylierung und Methylierung aus dem Wege geht. Von ophthalmologischer Seite ist durch eine Reihe von Arbeiten, und zwar insbesondere durch Gräflin[1]), Kuwahara[2]), Vogt[3]) der Nachweis erbracht werden, dass die basischen Anilinfarbstoffe, in die Conjunctiva des Auges eingeführt, je nach ihrer Konstitution sehr schwere, zum Teil Panophthalmie auslösende Veränderungen hervorrufen. Was speziell das Rosanilin anbetrifft, so hatte sich bei diesen Studien gezeigt, dass mit dem vermehrten Eintreten von Methyl- und Aethylgruppen in das Salz des Rosanilins die ätzenden Eigenschaften des entstehenden Farbstoffes zunehmen. In diesen Fällen geht somit die Einführung von Alkylen in die Amidogruppe bei sonst gleichbleibender Konstitution proportional mit der Giftigkeit des Farbstoffes. So übt das einfache salzsaure Rosanilin (Fuchsin) nur relativ geringe Reizerscheinungen aus. Werden die Amidogruppen 3—4 fach alkyliert, so nimmt die Giftigkeit erheblich zu. Wird die Aethylierung und Methylierung noch stärker (5—6 fach), so steigert sich auch die Toxicität entsprechend. Die Reizwirkung auf das Kaninchenauge ist so heftig, dass schon Dosen von wenigen Milligramm zur Panophthalmie führen.

In Gemeinschaft mit meinem bewährten Mitarbeiter Herrn Dr. E. Franke habe ich im Jahre 1905 nach dieser Richtung hin ausgedehnte Versuche angestellt. Es hat sich hierbei herausgestellt, dass die Derivate des Rosanilins, in denen die

1) Gräflin, Zeitschr. f. Augenheilk., 1903, Bd. 10.
2) Kuwahara, Archiv f. Augenheilk., 1904, Bd. 49.
3) Vogt, Zeitschr. f. Augenheilk., 1905, Bd. 13, 1906, Bd. 15.

Amidogruppe durch Alkyle, Methyle, Aethyle, Benzyle substituiert sind, toxischer wirken als das Fuchsin, und dass sie insbesondere bei der Maus Indurationen innerhalb des Injektionsbereichs und ausgedehnte Nekrosen auslösen. Eine trypanocive Wirkung besitzen die Mehrzahl dieser Stoffe — ich habe in dieser Beziehung erprobt Hexamethylviolett, Hexaäthylviolett, Tetramethyldiamidodibenzylrosanilin als Vertreter der vollkommen substituierten Rosaniline, ausserdem noch niedriger alkylierte Produkte bis hinab zu dem Monoäthyl-p rosanilin. Aber die Verwendung dieser Substanzen im Versuch an Mäusen ist wegen der schweren Schädigung der Tiere durch relativ geringfügige Dosen fast ganz ausgeschlossen, insbesondere die Wiederholungen der Injektionen, die so häufig notwendig werden. Auch beim Menschen dürften wegen der lokalen Reizerscheinungen diese Substanzen subcutan nur mit äusserster Vorsicht anzuwenden sein.

Es liegen nun einige Möglichkeiten vor, diese Verhältnisse günstiger zu gestalten. Schon im Jahre 1887 hatte ich in meinem Aufsatze „Zur therapeutischen Bedeutung der substituierten Schwefelsäuregruppen“ [1]) den Nachweis erbracht, dass bei einer Reihe chemischer Verbindungen, Farbstoffen, Alcaloiden, Phenolen usw. durch die Einführung des Schwefelsäurerestes eine Herabminderung der Toxicität bedingt wird, und auch die Erklärung dieser Erscheinung, die wohl als die Grundlage der später von Hans Meyer und Overton erfolgreich bearbeiteten Lipoidtheorie gelten kann, gegeben. Aus den oben erwähnten Versuchen von Wendelstadt, wie meinen eigenen unpublizierten Versuchen, die eine grosse Reihe von Sulfosäuren der basischen Farbstoffe umfassen, ging nun hervor, dass die Einführung eines Schwefelsäurerestes und die damit bedingten Veränderungen der Verteilung des Farbstoffes in den Organen und Geweben die trypanfeindliche Wirkung vollkommen aufhebt. Genau dasselbe gilt auch von dem Rest der Carbonsäure. Ich habe in dieser Beziehung das Chromviolett (das neben zwei Dimethylanilinresten als dritte Komponente die Salicylsäure enthält), das Chromblau, das den Rest der Naptholcarbonsäure enthält, sowie das Azogrün, in welchem 1 Molekül Salicylsäure durch Vermittelung der Azogruppe an den Rest des Malachitgrün gekuppelt ist, vollkommen wirkungslos gefunden.

---

1) Therapeutische Monatshefte, März 1887.

Man könnte nun daran denken, dass die Schwefelsäuregruppe und der Carboxylrest zu schwer sind und dass der saure Charakter, den sie dem Farbmolekül verleihen, eine vollkommene Umänderung der therapeutischen Wirkung bedingt. Es erschien daher angebracht, eine Gruppe von geringerer Wirksamkeit — und als solche kommen die Hydroxylgruppen wohl an erster Stelle in Betracht — in den Farbstoffkomplex einzuführen. Es hat sich hierbei herausgestellt, dass das Ortho-, Meta- und Para-Malachitgrün, das durch Kombination der entsprechenden Oxyaldehyde mit Dimethylanilin und nachträgliche Oxydation der entstehenden Leukobase hergestellt wurde, weniger toxisch und indurativ wirkt. Es wurden weiterhin Dioxyderivate des Malachitgrüns untersucht, in denen die Hydroxyle in dem nichtamidierten Phenylrest enthalten sind, so das vom Brenzkatechin sich ableitende Protoblau Liebermann's und das entsprechende Resorcinderivat; weiterhin das den Pyrogallolrest enthaltende Trioxymalachitgrün und das Ortho-oxy-hexa-Methyl-para-Rosanilin, das aus dem Michler'schen Tetramethyldiamidodiphenylketon- und Dimethylmetamidophenol entsteht. Geprüft wurden ferner einige Derivate in dem Substitutionsprodukt des Pararosanilins, die in Orthostellung noch durch weitere mehr indifferente Gruppen substituiert waren, so das schön violette Trimethoxypararosanilin aus Orthoanisidin, das schön rote Trichlorpararosanilin aus Orthochloranilin und die entsprechende Trijodverbindung. Alle die genannten Stoffe, die Herr Dr. Weinberg besonders herstellen liess, zeigten im Vergleich zum Ausgangsmaterial, dem Pararosanilin, das, wie gleich zu schildern ist, in jeder Versuchsform eine erhebliche Trypanwirkung erkennen lässt, eine ganz erhebliche Abschwächung der trypaniciden Funktion.

Die Residualkraft der eben erwähnten Körper ist nicht erheblich genug, um bei der als Standardmethode gewählten einmaligen Injektion der Dosis bene tolerata bei Beginn der manifesten Blutinfektion noch erhebliche Erfolge zu erzielen.

Es bedarf hier zweckmässiger Abänderungen, z. B. Verwendung geeignet farbempfindlicher Stämme und Farbinjektion gleich nach der Infektion, um Spuren von trypanicider Funktion zu erkennen. Das allerfeinste Reagens dürfte aber wohl das Kombinationsverfahren darstellen, das darin besteht, dass ein Gemisch der betreffenden Farbbase mit einem anderen trypanfeindlichen Stoff, z. B. dem Trypanrot, injiziert wird. Erhöht die Beigabe der Farbbase in offensichtlicher Weise die Wirkung der

geeignet gewählten Trypanrotdosis, so ist die trypanosomenfeindliche Wirkung des betreffenden Zusatzes erwiesen. So fand ich z. B., dass einige der obenerwähnten Hydroxylderivate des Malachitgrüns imstande sind, im Verein mit Trypanrot, das an und für sich bei dem verwendeten Naganastamm nur lebensverlängernd wirkt, eine definitive Heilung hervorzurufen.

Etwas höhere Grade trypanfeindlicher Eigenschaften können bei genügender Resorptionsfähigkeit der Farbstoffe durch die Fütterungsmethode erkannt werden. Mäuse werden 1—2 Tage mit einer vorher erprobten Farbstoffdosis, die mit Cakespulver vermengt wird, vorgefüttert, dann infiziert und der Krankheitsverlauf unter Fortführung der Fütterung beobachtet. Bei einem derartigen Mäuseversuch, bei dem die Kontrolle am dritten, spätestens am vierten Tage starb, betrug die Krankheitszeit bei der Fütterung mit Paraoxymalachitgrün 5 Tage, bei Oxyhexamethylviolett 4 Tage, bei Trioxymalachitgrün 5 resp. 6 Tage, bei Trimethoxypararosanilin 12 Tage, bei Brillantgrün 16—20 Tage. Es zeigt sich also hier, dass das Trimetoxypararosanilin eine stärkere Wirkung ausübt als die einfachen Oxyderivate des Malachitgrüns und Methylvioletts. Wir sehen, wenn wir resümieren, dass die trypanfeindliche Wirkung des Rosanilins durch die oben erwähnte Substitution verändert wird, und dass sie zwar am allerstärksten, bis zum vollkommenen Verschwinden, durch die Säurereste, sehr erheblich durch Oxygruppen und noch sehr deutlich durch die letzt erwähnten Reste herabgesetzt wird.

Die denkbarst indifferente Gruppe stellt der Methylrest dar. Ich habe daher in dieser Beziehung das Tritolylrosanilin (Neu-Fuchsin Höchst), welches durch die Verkettung von drei Orthotoluidinresten entsteht, und das einfache Fuchsin, das nur einen Orthotoluidin- neben zwei Anilinresten enthält, geprüft. Die genannten Präparate nähern sich, wie vom chemischen Standpunkte leicht verständlich, der Fuchsinwirkung, sie sind sowohl bei Verfütterung als auch im Heilversuch wirksam. Das Tritolylfuchsin steht wegen mehr ausgesprochener indurativer Wirkung entschieden dem Parafuchsin nach, und hatte ich den Eindruck bei meinen Vorversuchen, als ob auch das gewöhnliche Fuchsin nicht dem Parafuchsin gleichwertig sei. Ich habe daher in den letzten zwei Jahren in meinen Versuchen mich vorwiegend auf die Verwendung des reinen Parafuchsins be-

schränkt[1]), in welchem der Carbinolrest drei Anilinreste verbindet.

Das von mir verwandte Parafuchsin lässt bei jeder der oben geschilderten Verwendungsformen seine trypanfeindliche Wirkung erkennen. Bei unserer Standardmethode (einmalige Injektion nach dem ersten Erscheinen der Parasiten) bedingt es ein 7 bis 12 Tage langes Verschwinden der letzteren, und zwar sowohl der Parasiten des von mir verwandten Nagana- bzw. Dourine- und Caderasstammes, und verlängert die Lebensdauer bis zu 14—17 Tagen, event. darüber. Ich bemerke hierzu, dass der von mir verwandte Naganastamm von ausserordentlicher Virulenz ist. Die Parasiten erscheinen nach 24 Stunden, am zweiten Tage sind sie schon sehr zahlreich, und der Exitus erfolgt gewöhnlich noch vor Ablauf des dritten Tages[2]). Zu den In-

1) Am Tage meines Vortrages besuchte mich Geheimrat Brieger, um mir mitzuteilen, dass in seinem Institut von Stabsarzt Weber und Dr. Krause die Heilwirkung eines bestimmten Fuchsins I D T von Cassella & Co. erprobt worden sei. Er war der Ansicht, dass es sich hier um ein Metatoluidinderivat handelt. und dass gerade durch diese Metaposition ganz besondere Qualitäten des von ihm verwandten Stoffes hervorgerufen würden. Ich habe ihm damals sofort gesagt, dass es ausgeschlossen sei, dass in der Technik ein Metatoluidinderivat im grossen hergestellt würde. Es hat sich auch später herausgestellt, dass diese Annahme von Geheimrat Brieger durch die wissenschaftliche Zeichnung: Diphenylmetatolylpararosanilin hervorgerufen war. Es steht aber diese Bezeichnung meta nur in Beziehung zum Carbinolrest, und es befindet sich in dem betreffenden Fuchsin die Methylgruppe zum Carbinol in der Metastellung, zur Amidogruppe in der Orthostellung. Es handelte sich also bei diesem Präparat, wie mir auch Herr Dr. Weinberg auf meine Anfrage freundlichst telegraphierte, um den Orthotoluidinrest, ergo um das seit den allerersten Zeiten in der Anilinindustrie hergestellte Fuchsin. Ich selbst habe genau das gleiche Fuchsin verwandt, und ist daher die in der Diskussion von Geheimrat Brieger ausgesprochene Ansicht, dass er ein anderes Fuchsin als ich verwandt habe, nicht zutreffend. Nach obigen Erörterungen brauche ich nicht hervorzuheben, dass irgend welche Vorzüge dieses Fuchsins gegenüber dem Parafuchsin sicher nicht bestehen. Insbesondere ist seine Toxicität, wie vergleichende Untersuchungen zeigten, keine geringere als die des Parafuchsins. Ich kann daher auch eine besondere Wirkung der Metaposition nicht anerkennen, da im Parafuchsin eine solche Gruppierung überhaupt nicht vorkommt.

2) Der in dem Brieger'schen Institut verwandte Stamm war weit weniger virulent, indem laut dem Protokoll am dritten, in einem Falle sogar noch am vierten Tage nach der Infektion noch keine Parasiten im Blute nachweisbar waren und der Exitus zwischem dem 6. bis 8. Tage erfolgte. Trotzdem die Autoren verwunderlich hohe Dosen — etwa dreimal so viel Fuchsin als ich — injizierten, sind deren Behandlungsresultate doch nach keiner Richtung hin besser als die von mir erzielten, indem sie in keinem einzigen Falle eine Dauerheilung bei einmal ausgebrochener Erkrankung, auch nach wiederholter Injektion, erreicht haben, was mir wiederholt möglich gewesen ist.

jektionen verwende ich eine Lösung von Parafuchsinchlorhydrat in der Verdünnung 1 : 1000, und zwar derart, dass eine Maus von 20 g 1 ccm erhält. Die Injektionen rufen nicht selten Indurationen hervor, die von Nekrosen gefolgt sein können. Eine Heilung habe ich durch eine einmalige Injektion so gut wie nie erzielen können. Dagegen habe ich nicht gar zu selten bei Wiederholung der Fuchsinbehandlung dauernde Heilung bei Maus und Ratte eintreten sehen. Eine Wiederholung der Injektion schien bei den Mäusen wegen der Indurationen schwer durchführbar, und so habe ich denn die Fuchsinbehandlung seit Jahren auf andere Weise, durch Verfütterung durchgeführt. Allerdings gilt es hier, einige technische Schwierigkeiten zu überwinden. Wenn man nach der von mir vor langen Jahren eingeführten Methode der Cakesverfütterung verfährt und das Cakespulver vor dem Verbacken mit einer wässerigen oder alkoholischen Lösung eines löslichen Fuchsinsalzes, z. B. des Chlorhydrats oder Acetats imprägniert, so wird man sehen, dass die Mäuse diese Nahrung verweigern und meist durch Verhungern zugrunde gehen. Offenbar beruht diese Erscheinung auf dem Umstande, dass der Geschmack des Fuchsins für diese Tiere ein sehr unangenehmer ist. Dieser Umstand lässt sich vermeiden, wenn man das Fuchsin in ein schwer lösliches Salz überführt, und zwar ist an allererster Stelle hierfür geeignet das ölsaure Salz. Ich habe, um die Resorption noch weiter zu begünstigen, einen Ueberschuss von Oelsäure für zweckmässig gehalten.

Man stellt sich zunächst eine durchaus haltbare Stammlösung dar, indem man 1 g Parafuchsinbasis in 90 g Alkohol und 10 g Oleinsäure I Kahlbaum heiss löst. Mit dieser Lösung werden Albert-Cakes getränkt (1 ccm = 0,01 g Parafuchsinbasis) diese sodann getrocknet, zerrieben und mit Hilfe von Wasser oder Milch nach Zusatz von 0,6 g Glidin pro Cake zu möglichst konsistentem Teig angerührt, der auf Glasplatten ausgerollt und nach Zerschneiden in kleine Plättchen getrocknet wird.

Diese Nahrung wird nach kurzer Angewöhnung von den Mäusen, insbesondere ausgewachsenen Mäusen, sehr gut aufgenommen, und habe ich gesehen, dass einige Tiere andauernd viele Monate hintereinander auf diese Weise ernährt werden konnten, ohne dass irgend eine Schädigung der Gesundheit auftrat. Natürlich wird man sich nicht hierauf verlassen, sondern man wird durch das Gewicht die Nahrungsaufnahme kontrollieren und bei Sinken des Körpergewichtes eine Pause normaler Ernährung eintreten

lassen. Diese Methode hat sich bei meinen Versuchen auf das allerbeste bewährt, und es ist mir hiermit gelungen, bei Verwendung von Fuchsin allein definitive Heilresultate zu erzielen.

Wenn man eine infizierte Maus therapeutisch behandeln will, so empfiehlt es sich bei rapide verlaufenden Infektionen, da ja die Resorption bei Fütterung etwas verlangsamt wird, zunächst eine Injektion mit Fuchsin vorzunehmen, an diese sofort eine 8—10 tägige Fütterung anzuschliessen und dieselbe, immer unter Kontrolle des Gewichtes, mehrmals zu wiederholen. Selbstverständlich kann die Fütterungsmethode in beliebiger Weise mit anderen chemotherapeutischen Agentien kombiniert werden. Man kann Atoxylinjektionen vornehmen und dann mit Fuchsin füttern, man kann Atoxyl- und Fuchsinfütterung abwechseln lassen usw. usw.

Ich glaube, dass auch für die Behandlung des Menschen die enterale Zuführung an erster Stelle in Betracht gezogen werden sollte. Ich bin der Ansicht, dass bei Menschen die Injektion von Fuchsinlösungen in irgendwie erheblichen Mengen, etwa von $^1/_4$ bis $^1/_2$ g Fuchsin immerhin sehr schmerzhaft sein und unangenehme Indurationen auslösen könnte. Ich würde daher für die humane Therapie auch die Verfütterung des Parafuchsins empfehlen, und zwar scheint die Anwendung des ölsauren Salzes unter Verwendung eines Ueberschusses von Oelsäure am rationellsten. Vielleicht würde es sich empfehlen, auf 1 Teil Parafuchsinbasis 10—15 Teile Oelsäure zuzusetzen und diese Mischung nach der für die Bildung des ölsauren Salzes notwendigen Erhitzung in Kapseln abzufüllen oder mit einem indifferenten Agens in Pillen überzuführen. Ein wesentlicher Erfolg wird hierbei nur erhofft werden können, wenn man die Tagesdose möglichst gross wählt. Ich denke, dass 1 g der Fuchsinbasis, die gleichmässig über den Tag verteilt wird, vielleicht als Anfangsdose in Betracht gezogen werden könnte. Hervorheben möchte ich noch, dass ich glaube, dass die Fuchsinmethode nur als Kombinationsmittel dienen soll, welche dazu bestimmt ist, die Wirkung des Atoxyls oder anderer geeigneter Stoffe zu erhöhen.

Selbstverständlich bin ich der Ansicht, dass mit der Auffindung des Parafuchsins noch nicht das letzte Wort in der Verwendung der basischen Farbstoffe gesprochen ist. Ich selbst habe schon vor Jahren eine grosse Anzahl derartiger basischer Farbstoffe ausprobiert, wobei ich auf das Beste durch meinen damaligen Mitarbeiter Herrn Dr. Röhl unterstützt worden bin. Insbesondere wurden untersucht Analoga des Triphenyl-

carbinols, in denen eine oder mehrere Phenylgruppen durch andersartige Reste ersetzt waren. Ich erwähne hier nur das Tiophengrün, das aus Tiophenaldehyd mit Dimethylanilin und Oxydation der Leukobase entsteht. Dasselbe ist ähnlich wirkend, aber noch giftiger als Malachitgrün. Weiterhin kamen zur Untersuchung eine Anzahl von Farbstoffen, die den Rest des Methylindols enthalten, und von denen ich verschiedene Vertreter der Freundlichkeit der Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co. in Elberfeld verdanke. Farbstoffe, die aus zwei Dimethylanilinresten und 1 Methylindolrest, weiter aus 2 Diäthylanilinresten und 1 Methylindolrest, dann aus 2 Monoaethylorthotoluidenresten und 1 Methylindolrest hergestellt wurden, waren ganz wirkungslos. Nur ein einziger Farbstoff, der 2 Diäthylanilinreste und einen B_3 Chlormethylindolrest enthielt, zeigte eine schwache Wirkung. Ganz minimal wirksam war fernerhin ein von Prof. Freund erhaltener roter Farbstoff, der 2 Methylindolgruppen und 1 Dimethylanilingruppe enthielt. Weiterhin wurde ein von mir gefundener wunderschön roter Farbstoff untersucht, der durch Kondensation von 2 Mol. Antipyrin mit 1 Mol. Dimethylamidobenzaldehyd und nachträglichor Oxydation entstanden war. Dieses Diantipyrinrot war trotz Anwesenheit der zwei therapeutisch wirksamen Antipyrinreste vollkommen wirkungslos.

Methylenazur, Methylenviolett, Neutralrot, Diäthylthionin, Neu-Methylenblau hatte schon Shiga als wirkungslos erkannt. Ebenso unwirksam erwies sich eine Reihe farbiger Alkaloide, wie Berberin, Chelidonin und Sanguinarin. Das gleiche gilt von dem Flavanilin, einem basischen Farbstoff der Chinolinreihe.

Von der Akridinreihe wurde eine Anzahl Vertreter, darunter auch das Chrysanilin (Phosphin), untersucht; dieselben erwiesen sich als wirkungslos.

Die basischen Azofarbstoffe, von denen Chrysoidin und Bismarckbraun geprüft wurden, waren ebenfalls ohne Wirkung.

Schon in der Publikation von Shiga und mir haben wir erwähnt, dass damals bereits Hunderte von Verbindungen systematisch von uns erprobt waren, und seither ist noch eine weit grössere Zahl von neuen Präparaten hinzugekommen. Wenn man nun bedenkt, dass ein Teil dieser Farbstoffe extra synthetisch hergestellt worden ist und dass jedes der Präparate systematisch auf Toxizität an einer Reihe von Tieren erprobt und dann im Heilversuch geprüft werden muss, so wird man die un-

geheure Menge der Arbeit, die im Laufe der Jahre geleistet werden musste, abschätzen können. Demgegenüber ist die effektive Ausbeute an brauchbaren Präparaten, wie aus diesen Angaben ersichtlich, eine ganz minimale, und wird es die mühsame, aber nicht aussichtslose Aufgabe der experimentellen Therapie bleiben, die ja wie im hiesigen Institut so im Pariser Institut Pasteur, im Liverpooler Tropeninstitut und an anderen Stätten eifrig gepflegt wird, für die Praxis immer neue Typen wirkungskräftiger Substanzen ausfindig zu machen.

c) Atoxyl.

Die dritte und zurzeit die wichtigste Gruppe ist die Gruppe des Atoxyls. Wie Sie wissen, hat Laveran im Jahre 1903 den Nachweis erbracht, dass arsenige Säure eine ausgesprochen abtötende Wirkung auf die Parasiten ausübt, jedoch war dieselbe nicht stark genug, um eine Heilung der Tiere durchzuführen. [1]) Das Verdienst, das Atoxyl beim Experiment verwandt und seine gute Wirkung erkannt zu haben, gebührt dem Liverpooler Tropeninstitut, an erster Stelle dann Thomas [2]) und Thomas und Breinl [3]). Dass bei der Therapie der Schlafkrankheit das Atoxyl vorläufig das wirksamste Mittel ist, dürfte Ihnen allen bekannt

---

1) Die in der Literatur vorhandenen Angaben über die chemische Beschaffenheit des Atoxyls haben sich bei den eingehenden Untersuchungen desselben, bei denen ich besonders und aufs beste durch Herrn Dr. Bertheim unterstützt wurde, als nicht zutreffend erwiesen. Das Atoxyl ist bisher als Metarsensäureanilid 66 $H_5NHA_5O_2$ mit einem Gehalt von 37,6 pCt. organisch gebundenem Arsen beschrieben worden. Die Analyse zeigte, dass es einem 4 Moleküle Wasser enthaltenden Natronsalz entspricht, dessen Arsengehalt 24,1 pCt. beträgt. Die eingehende chemische Untersuchung hat nun gezeigt, dass im Atoxyl nicht, wie bisher angenommen wurde, der Arsensäurerest an der Amidogruppe haftet, sondern dass der letztere am Benzolkern verankert ist. Es handelt sich um ein Amidoderivat der von Michaelis dargestellten Phenylarsinsäure. Herr Dr. Bertheim hat durch die glatt erfolgende Ueberführung des Atoxyls in das Parajodanilin erwiesen, dass die beiden Reste zueinander in Parastellung sich befinden. Es ist also das Atoxyl als das Natronsalz der Paramidophenylarsinsäure zu bezeichnen. Nähere Mitteilungen werden später folgen.

2) H. W. Thomas, The experimental treatment of trypanosomiasis in animals, Proceedings of the Royal Society, Series B., Vol. LXXVI, No. B. 513, 9. Nov. 1905. — Some Experiments in the Treatment of Trypanosomiasis, British Medical Journal, 27. Mai 1905, p. 1140.

3) H. W. Thomas and A. Breinl, Trypanosomes, Trypanosomiasis and Sleeping Sickness, Memoir XVI, Liverpool School of Tropical Medicine, 1905.

sein. Ich erwähne hier nur die Versuche von Ayres Kopke [1]) in Lissabon, diejenigen von Broden [2]) im Kongostaat und die Ihnen allen bekannten von Robert Koch [3]) in Ostafrika. Alle diese Untersucher sind darüber einig, dass es gelingt, mit Hilfe geeigneter Atoxyldosen auch bei schweren Fällen eine ganz wunderbare Besserung des Befindens selbst schwer kranker Patienten hervorzurufen: das Fieber schwindet, der Kräftezustand hebt sich, es verschwinden die Parasiten leicht aus dem Blute und den Lymphdrüsen, dagegen nach Kopke weit weniger aus der Spinalflüssigkeit. Es ist auch nicht zu bezweifeln, dass in einem Teil der Fälle durch die systematische und konsequente Behandlung ein definitiver Heilerfolg zu erzielen ist, aber bei dem langen Verlauf der Krankheit und dem insigniösen Charakter derselben dürfte — und darüber sind alle die erwähnten Forscher und auch die französischen und englischen Experimentatoren, die experimentelle Heilversuche bei Infektionen mit Trypanosoma gambiense angestellt haben, einig — erst nach langen Zeiten ein definitives Urteil abzugeben sein. In dieser Beziehung sind die an einem nicht sehr grossen Material, aber doch systematisch durchgeführten Untersuchungen des Leiters des Lissaboner Tropeninstituts, Ayres Kopke, schon aus dem Grunde, weil sie die längste Beobachtungsdauer repräsentieren, von grösster Wichtigkeit. Derselbe hat jüngst über 10 Fälle berichtet, die mit Atoxyl behandelt waren, und zwar systematisch, unter Anwendung grosser Einzelgaben, nämlich 1,5 g pro Dosis, die zunächst alle 10 Tage wiederholt wurden. Trotz einer monatelang fortgesetzten Behandlung sind von 10 Patienten doch schliesslich 7 der Trypanosomiasis unterlegen, während drei andere sich in gutem Zustande befinden und möglicherweise geheilt sind oder auf dem Wege der Heilung sich befinden.

Ich selbst habe schon bei Beginn meiner Arbeit gemeinschaftlich mit Shiga wohl als der erste diese Atoxylversuche an Mäusen gemacht, ohne aber bei den damaligen spärlichen Vorversuchen ein deutliches Resultat zu erhalten. Auch bei meinen jetzigen Versuchen und bei dem von mir verwandten Stamm sind die Resultate keine erheblichen. Als Maasstab der Heilwirkung benutze ich einen höchstvirulenten Stamm von Nagana, der, wie erwähnt, die Versuchstiere nach drei Tagen tötet. Die Heilinjektionen erfolgen 24 Stunden nach der Infektion. Ich habe

1—3) l. c.

nun gefunden, dass, wenn man 1 ccm einer $^1/_3$proz. Lösung pro 20 g Maus injiziert, ausserordentlich selten, vielleicht nur in 5 pCt. Heilresultate bei meinem Stamm zu erzielen sind, also immerhin ein ungünstiges Ergebnis. Leider ist es bei dem mir zur Verfügung stehenden Mäusematerial nicht möglich, grössere Dosen: 1 ccm einer Lösung von 1 : 200 bis 1 ccm 1 : 150, wie sie von anderen Autoren angewandt worden sind, insgemein zu injizieren, da ein Teil unserer Versuchstiere infolge dieser grossen Dosen zugrunde gehen würde.

Ich glaube, dass solche Verschiedenheiten der Empfindlichkeit, die auch bei anderen Arsenikalien bekannt sind, nicht auf Zufälligkeiten beruhen, sondern dass es sich hier um konstitutionelle Eigenschaften von einer ziemlichen Stabilität handelt, und bin auf Grund der nachfolgenden Experimente der Ansicht, dass jedes Individuum einen ganz bestimmten individuellen Gifttitre hat. Ich habe zunächst, um einen Ueberblick über die Resistenz meines Mäusematerials zu erhalten, 11 Mäusen eine Lösung 1 : 200 in der üblichen Abmessung: 1 ccm pro 20 g Körpergewicht, injiziert; von diesen blieben 7 am Leben, 4 starben. Als ich dagegen die Lösung von 1 : 150 anwandte, war das Resultat ein viel ungünstigeres, indem von 29 Versuchstieren nur 7, also ca. der vierte Teil, am Leben blieben. Wird bei den überlebenden Tieren nach längerer Zeit die gleiche Injektion vorgenommen, so überleben sie ohne die geringsten Vergiftungserscheinungen zu zeigen. Es scheint mir hierdurch die Stabilität des Gifttitres erwiesen.

Ich habe nun die Gelegenheit benutzt, bei einigen solchen „gesalzenen“ Tieren die Heilwirkung grösserer Gaben Atoxyl auszuprobieren, speziell von Lösungen 1 : 200 bis 1 : 150, und habe mich überzeugt, dass hierbei die erhaltenen Resultate trotz der grösseren Dose nicht sehr viel gebessert wurden. Demgemäss entsprechen auch die therapeutischen Resultate, die Mesnil und Nicolle[1]) erhalten haben, genau den von mir beobachteten, trotzdem diese mit stärkeren Atoxyldosen (6 mg pro 20 g Maus = 1 ccm der Lösung 1 : 166) gearbeitet haben. Von 8 vor dem Erscheinen der Parasiten behandelten Naganamäusen sind noch 2 = 25 pCt. geheilt worden. Bei dem von mir als Standardmethode verwandten Heilverfahren (einmalige Injektion bei manifester Bluterkrankung) war dagegen auch in Paris der Erfolg ungenügend.

1) Mesnil u. Nicolle, Annales de l'Institut Pasteur, 1907, No. 7.

Ich muss daher annehmen, dass der von mir verwandte höchstvirulente Naganastamm im Organismus der Maus durch Atoxyl nur sehr schwer zu beeinflussen ist und dass darauf die ungünstigen Resultate zurückführen sind. Dagegen wird bei Verwendung von atoxylempfindlicheren Stämmen auch bei der Maus durch Atoxyl ein guter Erfolg zu erzielen sein. Hierdurch erklärt es sich, dass die Resultate bei Infektionen mit Trypanos. gambiense und dem von Uhlenhuth[1]) geprüften Stamme der Dourine weit bessere sind als die vorher beschriebenen.

Dennoch ist es mir, trotz der Virulenz des Stammes, der Empfindlichkeit meines Mäusematerials möglich gewesen, mit einigen Derivaten ausserordentlich gute Behandlungsresultate zu erzielen. Ein solcher Stoff ist die Acetylparamidophenylarsinsäure, die für Mäuse weit weniger toxisch ist als das Atoxyl selbst, indem resistentere Tiere von 20 g sogar 1 ccm einer 5 proz. Lösung ohne Schaden ertragen. Bei meinem sehr empfindlichen Tiermaterial verwende ich dagegen nur eine Konzentration von 1 : 30 bis 1 : 40. Es ist interessant, dass die einzige Schädigung dieser Tiere, die mit grösseren Gaben dieses Präparats behandelt sind, darin besteht, dass sie zu Tanzmäusen werden. Vielen, die mein Laboratorium besucht haben, wird die grosse Zahl der künstlichen Tanzmäuse wohl aufgefallen sein, die dasselbe beherbergt. Die Tiere zeigen diese Erscheinung 8—9 Monate hindurch. Herr Prof. Rudolf Krause-Berlin war so freundlich, dass innere Ohr der Tiere zu untersuchen; es fand sich jedoch hierbei keine ausgesprochene Veränderung desselben. Mit Hilfe dieser neuen Verbindung ist es nun möglich, an der Maus auch bei meinem hochvirulenten Stamm, ausgezeichnete Heilresultate zu erzielen. Am ersten Tage nach der Infektion werden die Mäuse durch Injektion der Lösung 1 : 30 bis 1 : 40, die auch wiederholt werden kann, grösstenteils geheilt. Ja, es ist sogar möglich, noch am zweiten Tage, also zu einer Zeit, in der das Blut schon von Millionen von Parasiten durchsetzt ist und wo die Tiere ohne Behandlung ausnahmslos in 16—18 Stunden der Infektion erliegen würden, Erfolge zu erzielen. Schon 24 Stunden nach der Injektion sind mikroskopisch Parasiten nicht mehr im Blute nachweisbar, es empfiehlt sich aber, um eine vollkommene Sterilisation zu erreichen, die Injektion mehrmals zu wiederholen. Die so erzielten Resultate sind dann

1) Uhlenhuth, Untersuchungen über die Wirkung des Atoxyls auf Trypanosomen und Spirochaeten. Deutsche medizinische Wochenschrift, No. 4, 24. Januar 1907.

aber wirkliche Heilungen. Von solchen darf man aber erst sprechen, wenn die Tiere nach mindestens halbjähriger Beobachtung dauernd parasitenfrei und gesund geblieben sind.

Es ist selbstverständlich, dass bei dieser immerhin eingreifenden Behandlung, die unter den schwierigsten Verhältnissen vorgenommen wird, ein voller Erfolg nicht garantiert werden kann. Einen Teil meiner arsenempfindlichen Tiere verlor ich daher auch durch Vergiftung. Eine kleine Uebersicht über einige derartige Versuche, die 48 Stunden nach der Infektion angestellt worden sind und über die Herr Dr. Browning, der diese Versuche in der sorgfältigsten Weise angestellt hat, später noch eingehend berichten wird, lasse ich hier folgen:

Versuch No.	Zahl der behandelt. Tiere	davon			
		geheilt	nach Recidiv. geheilt	an Recidiven eingegangen	vergiftet
1	26	16	2	6	2
2	14	10	—	—	4
3	23	12	2	6	3
in Summa:	63	38	4	12	9
			42		

Es sind also im ganzen von 63 Tieren 42 geheilt, also genau zwei Drittel. Diese Zahl hätte noch erhöht werden können, wenn die Behandlung der Recidive regelmässiger durchgeführt worden wäre, was aber aus äusseren Gründen nicht der Fall sein konnte.

Allerdings beziehen sich diese Resultate ausschliesslich auf die Maus, da bei dieser Tierspezies das Acetylderivat ganz besonders entgiftet ist, während dies z. B. für Pferd und Meerschweinchen durchaus nicht der Fall ist. Eine Uebertragung der Resultate auf andere Tierspezies ist daher nicht zulässig, und scheint es notwendig zu sein, für jede Tierspezies und wohl auch für jede Trypanosomenart zunächst erst die am besten wirksame Substanz ausfindig zu machen. Naturgemäss handelt es sich hierbei um schwierige und zeitraubende Untersuchungen, doch hoffe ich in Bälde über vergleichende Untersuchungen verschiedener Substanzen und über deren Art und Wirkungsmechanismus berichten zu können.

II.

Ich komme nun zu einem sehr interessanten und wichtigen Phänomen, das ich gleich im Anfange meiner Untersuchungen in Gemeinschaft mit Shiga aufgefunden hatte und das später eingehend von Herrn Dr. Franke untersucht und in seiner Dissertation beschrieben worden ist. Es war uns aufgefallen, dass bei einzelnen Mäusen, bei denen eine vollkommene Sterilisation nicht geglückt war, sondern Recidive aufgetreten waren, diese letzteren erst nach geraumer Zeit, nach 20, 30 Tagen und mehr zu konstatieren waren. Es war naheliegend, diese Erscheinung auf Immunität zu beziehen und haben wir, um das zu erweisen, bei Tieren, die mit Mal de Caderas infiziert, dann durch Trypanrot von ihren Trypanosomen befreit waren, in unmittelbarem Anschluss hieran neue Infektionen angestellt, die alle paar Tage wiederholt wurden. Ich lasse hier Tabelle 1 über Versuche folgen, die der Dissertation von Dr. Ewald Franke entnommen sind. [1])

Es zeigte sich hierbei, dass diese Reinfektionen zunächst keine Folge hatten, indem die Versuchstiere anfangs trypanosomenfrei blieben. Erst gegen den 20.—22. Tag traten Parasiten auf, die dann in gewöhnlicher Weise, falls nicht weiterbehandelt wurde, rasch den Tod der Tiere herbeiführten. Aus diesen Versuchen ging hervor, dass es sich um eine Immunität handelte, die nur einen vorübergehenden Charakter hatte. Diese Immunität ist insofern spezifisch, als Infektionen mit anderen Trypanosomenstämmen, z. B. Mbori oder Nagana bei derartig vorbehandelten Tieren ohne weiteres in vollkommen typischer Weise angehen und zum Tode führen (conf. Halberstaedter) [2]).

Dennoch bin ich nicht der Ansicht, dass diese Immunitätsreaktion — und ich stehe hier in vollkommener Uebereinstimmung mit Robert Koch — dazu ausreicht, um einzelne Stämme als artverschieden zu differenzieren. Ich werde im Schlussteil meines Vortrages zu zeigen haben, dass auch Modifikationen, die sich von der gleichen Art ableiten, sich durch die Immunitätsreaktion in ähnlicher Weise voneinander unterscheiden lassen.

Was die Dauer der Immunitätsperiode anbetrifft, so ist diese nach unseren Beobachtungen an und für sich keine konstante, sondern sie ist, wie wir das in der Immunitätslehre so häufig

1) Ewald Franke, Therapeutische Versuche bei Trypanosomenerkrankung. Inaug.-Diss. Giessen. Jena, 1905.

2) Ludwig Halberstaedter, Untersuchungen bei experimentellen Trypanosomenerkrankungen. Centralbl. f. Bakteriol., I. Abt., Bd. 28, H. 5.

Tabelle 1. Maus.

Tage p. I.	18 g	17 g	15 g	16 g	15 g	15,5 g	17 g	15 g	18 g	14,5 g	15 g
1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	+ 0,4	+ 0,4	+	+	+	+	+	+ 0,4	+ 0,4	+	+
3	+	+	+ + 0,4	+ + 0,4	+ + 0,4	+ +	+ +	+	+	+ + 0,3	+ + 0,4
4	— I.	— I.	+	+	+	+ + + 0,4	+ + + 0,4	— I.	— I.	+	+
5	—	—	—	—	—	+ +	+	—	—	—	—
6	—	—	— I.	— I.	— I.	—	—	—	—	—	— I.
7	— I.	—	—	—	—	—	—	—	— I.	— I.	—
8	—	—	—	—	—	— I.	—	—	—	—	—
9	—	— I.	— I.	— I.	— I.	—	— I.	— I.	—	—	— I.
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	— I.	—
11	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12	—	—	— I.	— I.	— I.	—	— I.	—	—	—	— I.
13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	— I.	+
14	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+ s. w.
15	— I.	— I.	—	—	—	— I.	— I.	— I.	— I.	—	+
16	—	—	— I.	— I.	— I.	—	—	—	—	+	+ s. w.
17	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
18	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
19	—	—	— I.	— I.	— I.	—	—	+	+	—	—
20	—	—	—	—	—	—	—	+ +	—	—	—
21	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—
22	—	—	—	—	+ +	—	— I.	+	+	+	+
23	+ +	—	+	+	+ + +	—	—	+ +	+ +	+ +	+ +
24	+ + +	+	+ +	+ +	tot	—	+	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
25	tot	+ +	+ + +	+ + +		—	+ +	tot	tot	tot	tot
26		+ + +	tot	tot		+	+ + +				
27		tot				+ +	tot				
28						+ + +					
29						tot					

I. = Trypanosomeninfektion. p. I. = post Infectionem. 0,4 = 0,4 ccm Trypanrot (1proz. Lösung). — = keine Parasiten,
+ s. w. = sehr wenig, + = wenig, + + = viel, + + + = reichlich Parasiten im Blute.

finden, abhängig von zwei Faktoren: 1. von der Höhe der erreichten Immunität, und 2. von der Virulenz der in Aktion tretenden Parasiten. Je höher die Virulenz derselben ist, eine desto geringere Dauer wird die Immunitätsperiode haben, je geringer die Virulenz ist, je mehr wird sich dieselbe ausdehnen. So haben wir letzthin beobachtet, dass bei unserem Naganastamme, der offenbar durch die jahrelang fortgeführten und sorgfältigsten Passagen eine erhöhte Pathogenität gewonnen hatte, die Immunitätsperiode bis auf 10 Tage sinken konnte. Andererseits kann man sehr häufig beobachten, dass die spontanen Recidive, die gelegentlich bei diesen Behandlungen auftreten, erst nach weit längerer Zeit in Erscheinung treten. Wir selbst haben bei unseren Stämmen noch bis zum 60. Tage Recidive auftreten sehen. Ganz analoge Beobachtungen sind quoad Eintritt von Recidiven auch im Tierversuch von Mesnil und Nicolle gemacht worden, die bei Ratten, die mit Trypanosoma gambiense infiziert waren, das Wiederauftauchen von Trypanosomen nach 100, sogar nach 150 Tagen beobachtet haben. Eine solche Verspätung ist offenbar nur dadurch zu erklären, dass die Parasiten resp. die einzelnen Keime, die der Vernichtung entgangen und durch die Immunitätsphase zunächst in der Entwickelung gehemmt waren, eine gewisse Abschwächung erfahren hatten, die vielleicht schon auf den initialen therapeutischen Schlag, vielleicht auch zum Teil auf eine sekundäre Schädigung durch die Antikörper zurückzuführen war. Solche Erscheinungen von vorübergehender Immunität sind, wie bekannt, nicht etwas für die Trypanosomenkrankheiten Spezifisches, sondern sie sind ein ganz häufiges Vorkommen auch bei verschiedenartigen Infektionen, insbesondere solchen mit Protozoen [Piroplasmen, Malariaplasmodien etc.[1])]. Speziell erwähnen möchte ich hier noch das Recurrensfieber und weiterhin die Syphilis, bei der der Wechsel von Gesundheit und Neuausbrüchen von Exanthemen etc. wohl auch auf einen Wechsel in der Immunität zurückzuführen ist.

---

1) Sogar bei den experimentellen Mäusetumoren kann man ähnliches beobachten. Wenn man einer chondromimmunen Maus Partikelchen eines Chondroms beibringt, so bleiben diese monatelang, solange eben die Immunität andauert, ohne anzuwachsen an Ort und Stelle liegen. Erst nach dem Zurückgehen der Immunität beginnt ein allmähliches und langsames Wachstum. Die hierbei sich bildenden Chondrome sind aber im Gegensatz zu den normalen Verhältnissen der gefässanlockenden Eigenschaften beraubt, wachsen daher weiss, nicht hämorrhagisch (conf. Zeitschrift f. Krebsforschung, V. Band, Heft 1 und 2).

Es würde zu weit führen, dieses Verhalten, das man als „Immunitas non sterilisans“ bezeichnen könnte, hier eingehend zu schildern. — Die Endausgänge dieser Prozesse sind im wesentlichen zweierlei Art.

1. Es entstehen schliesslich Modifikationen der Parasiten, die infolge der Beeinflussung durch die Immunstoffe schliesslich ihrer schädigenden Wirkung auf den Wirt beraubt werden. Solches ist der Fall beim Texasfieber: anscheinend gesunde Tiere sind ständige Träger der Parasiten und damit Verbreiter der Krankheit.

2. Es existiert eine lange mehrmonatliche Pause von anscheinender Gesundheit. Beim Nachlassen der Immunität erfolgt dann das Auskeimen residueller Keime und Neuerkrankungen, die z. B. bei unseren Mäuseversuchen ausnahmslos im Laufe weniger Tage zum Tode führt.

Es ergeben sich vielleicht aus dem Gesagten auch einige therapeutische Konsequenzen, auf deren Begründung ich hier nur flüchtig eingehen kann. Im Anschluss an die Anschauungen, die Robert Koch bei Malaria entwickelt hat, nehme ich an, dass bei mancherlei Protozoenerkrankungen eine Immunitut von dauerndem Charakter lange nicht so leicht wie bei der Mehrzahl der bakteritischen Erkrankungen eintritt, und dass es erst einer längeren Durchseuchung des Organismus, speziell einer grösseren Zahl von Rezidiven bedarf, um einen gewissen Grad dauernder, durch Anwesenheit von Antistoffen charakterisierten Immunität zu erzeugen. Ist die erreichte Immunität nicht ausreichend, um alle Parasiten zu vernichten, so passen sich die Ueberbleibsel den vorhandenen Schädlichkeiten an. So fand Franke (S. 35 seiner Dissertation), dass die Parasiten des Mal de Caderas, die sich bei einem von Mal de Caderas geheilten Affen nach einer zweiten Infektion (trotz der Anwesenheit spezifischer Schutzstoffe!) entwickelt hatten, andere biologische Eigenschaften angenommen hatten und nun für die noch immer vorhandenen Antikörper unempfindlich geworden waren.

Durch ein derartiges Anpassen der Parasiten kann es unter manchen Umständen zu einer Halbimmunität kommen, wie eine solche das Texasfieber charakterisiert. Bei Trypanosomen hat Koch in seinen Immunisierungsversuchen mit Trypanosomen, die durch Ratten-Hunde-Passagen abgeschwächt waren, genau dieselben Zustände bei Rindern erhalten. Die Tiere waren immun und anscheinend bei vollkommener Gesundheit, zeigten aber bei der biologischen Prüfung nach langen

Jahren noch Parasiten. Eine ähnliche Beobachtung hat Franke an einem Mal de Caderas-Kaninchen gemacht, das mit Trypanrot behandelt und am 74. resp. am 134. Tage die bekannten Krankheitserscheinungen: Oedem an Kopf und Genitalien, Augenerkrankung durchmachte. Das Kaninchen wurde schliesslich geheilt und am 216. Tage neu infiziert mit unserem virulentesten Stamm von Mal de Caderas. Das Tier ertrug diese zweite Infektion mit dem vollvirulenten Material ohne Schädigung der Gesundheit, blieb aber nunmehr Träger von Parasiten.

Andererseits hat Franke aber auch Beobachtungen gemacht — dieselben beziehen sich auf Kaninchen und einen Affen — nach denen bei Tieren, die künstlich von ihren Trypanosomen geheilt waren, eine Heilung durch Chemikalien — Trypanrot — leichter erfolgte als bei normal infizierten Tieren. Unter diesen Umständen genügte schon eine einzige Injektion, um eine definitive Heilung herbeizuführen, während sonst eine Wiederholung der Behandlung hierzu nötig ist. Vielleicht handelt es sich bei der üblichen Quecksilbertherapie der Syphilis um etwas Analoges. Bei luetischer Erkrankung sind ja Immunitätsvorgänge sicher vorhanden. Ich verweise in dieser Beziehung auf die so wichtigen Beobachtungen von Wassermann und Plaut[1]) und Neisser, Bruck und Schucht[2]) über den Antikörpergehalt der Cerebrospinalflüssigkeit der Paralytiker, der ja jüngst von Levaditi[3]) vollinhaltlich bestätigt worden ist.

Es ist nun sehr leicht möglich, dass die definitive Heilung, die ja erst im Verlaufe wiederholter Quecksilberkuren eintritt, dadurch zustande kommt, dass infolge des Turnus Recidiv — Kur — Immunitätsphase ein gewisser Grad von Dauerimmunität erreicht wird, der die Lues-Spirochaeten quecksilberempfindlicher macht und so eine vollkommene Sterilität ermöglicht[4]).

---

1) Wassermann u. Plaut, Deutsche mediz Wochenschr., 1906 No. 44, S. 1769.

2) Neisser, Bruck u. Schucht, Deutsche mediz. Wochenschr., No. 48, 1906, S. 1937.

3) Levaditi, Les „Anticorps Syphilitiques". Annales de l'Institut Pasteur, No. 2, 25. Febr. 1907, p. 438.

4) Vielleicht kann man auch daran denken, von diesem Gesichtspunkte aus eine Abkürzung der Gesamtbehandlungsdauer der Malaria zu ermöglichen. Dieselbe würde darin bestehen, dass man bei Malariakranken, sobald sie durch Chinin anfallsfrei geworden sind, mit dem gleichen Malariastamm impft und die Neuerkrankung umgehend durch

Weiterhin möchte ich, um auf das Hauptthema zurückzukommen, zunächst erwähnen, dass, wie zu erwarten ist, auch bei der Trypanosomenkrankheit des Menschen genau dieselben Immunitätsphänome vorkommen. Greigh und Gray haben schon derartiges angenommen, und Robert Koch hat in seiner letzten Arbeit auch über solche Phänomene berichtet, wenn er sagt:

„Es ist überhaupt sehr beachtenswert, dass man vor der Atoxylbehandlung in den Drüsen fast immer binnen wenigen Minuten einige Trypanosomen, mitunter selbst viele findet, während dieselben, wenn sie nach der Behandlung wieder auftreten, immer nur in ganz vereinzelten Exemplaren und nach langem, mühsamem Suchen nachzuweisen sind. Oefters haben sie auch ein defektes Aussehen, als ob sie abgestorben wären. Es macht den Eindruck, als ob durch die Resorption der vom Atoxyl abgetöteten Trypanosomen ein gewisser Grad von Immunität erzeugt wird, welcher die Trypanosomen nicht mehr recht aufkommen lässt. Für diese Auffassung spricht auch noch die Beobachtung, dass in mehreren derartigen Fällen die Trypanosomen von selbst, d. h. ohne dass von neuem Atoxyl gegeben wurde, wieder verschwanden, was bei unbehandelten Kranken nicht vorkommt."

Genau das gleiche passagäre Verschwinden der Trypanosomen hat auch Franke bei seinen Tierversuchen beobachtet. Ich verweise hier auf die abgedruckte Tabelle aus seiner Dissertation, in der die vier letzten Tiere diese Erscheinung zeigen.

Es ist ohne weiteres zu erkennen, dass diese Immunitätsperioden die Beurteilung des wirklichen Heilungseffektes eines Chemikals ausserordentlich erschweren. Die Heilung der Krankheit ist identisch mit einer vollkommenen Sterilisation. Wenn nun durch ein geeignetes Arsenikal, durch Atoxyl, fast die Gesamtheit der Parasiten beseitigt und die wenigen restierenden Keime durch den Eintritt und die Andauer der Immunität an ihrer Vermehrung verhindert werden, so wird zunächst der betreffende Patient, solange dieser Zustand besteht, sich so verhalten, als ob eine ganz erhebliche Besserung, die an Genesung

---

Chinin coupiert. Man würde auf diese Weise es vielleicht erreichen können, dass der Turnus der Heilungen, der zu einer genügenden Antikörperbildung notwendig ist und der sich bei dem gewöhnlichen Verlauf durch lange Jahre ausdehnen kann, in einem Minimum der Zeit erreichbar wäre.

streifen kann, erzielt wäre. Solange die Immunität besteht, wird auch der gute Zustand erhalten bleiben. Aber wirklich geheilt ist der Kranke erst dann, wenn kein Parasit mehr im Körper vorhanden ist, also vollkommene Sterilisation eingetreten ist.

Wenn wir nun bedenken, dass bei Mäusen die Immunitätsperiode zwei Monate andauern kann, dass bei Affen, die mit Trypanosoma gambiense infiziert waren, diese Periode 150 Tage betragen kann, so wird es uns, gerade bei der Schlafkrankheit, nicht Wunder nehmen, dass es sich hier um Immunitätsperioden von vielen Monaten handelt, wie das aus Ayres Kopke's Beobachtungen mit Sicherheit hervorgeht. Deswegen ist auch von allen Forschern, die sich mit der Bekämpfung der Schlafkrankheit beschäftigt haben, das Urteil über definitive Heilung nach kurzen Fristen immer ein sehr reserviertes gewesen.

In dem gleichen Sinne äussert sich auch — um nur ein Beispiel anzuführen — E. Martini[1]) in seiner jüngst erschienenen Monographie: „Freilich, zu weit dürfen die Hoffnungen schon jetzt, selbst in bezug auf das Atoxyl, auch noch nicht gehen; denn für die Bewertung der Heilerfolge kommt ein sehr schwerwiegender Umstand in Betracht, den ich bereits im Frühjahr 1906 auf dem Lissaboner Kongresse warnend hervorgehoben habe: die Trypanosomenkrankheit kann bis zu 7 Jahren dauern, ehe sie zum tödlichen Ende führt. Die auf Atoxyl scheinbar Genesenen dürfen wohl erst dann als wirklich geheilt angesehen werden, wenn Blut- und Cerebrospinalflüssigkeit — durch negativen Ausfall von Infektionsversuchen mit hohen Dosen dieser Säfte (20—25 ccm) an empfänglichen Affen (Macacus rhesus) — als frei von Trypanosomen sich erwiesen haben; einfache Untersuchungen von Deckglas- oder Objektträger-Präparaten reichen für die Beurteilung dieser Frage nicht aus. Ja, möglicherweise gestattet der negative oder positive Ausfall der genannten Infektiositätsprüfungen noch nicht einmal ein bindendes Urteil, da nach den Untersuchungen Bentmann's (l. c.) die Trypanosomen sich zahlreich im Knochenmarke halten können, während sie im peripheren Blute nicht oder nur spärlich nachzuweisen sind. Sind aber die betreffenden, für trypanosomenfrei gehaltenen Individuen tatsächlich noch Trypanosomenträger, so dürften sie in den Gebieten dieser Krankheit zu den gefährlichsten Infektionsträgern werden können. Mit anderen Worten:

---

1) Trypanosomenkrankheiten. Jena 1907. S. 32 u. 33.

Ehe ein bindendes Urteil über den Heilwert des einen oder anderen Medikaments gefällt werden kann, sind vielleicht jahrelange Beobachtungen sorgfältigster und mühsamster Art nötig. Einstweilen soll aber nicht nachgelassen werden, einerseits weiter nach Heilmitteln zu suchen, andererseits die lohnendste Anwendungsweise der bereits versuchten und Aussicht auf Erfolg bietenden herauszufinden."

III.

Ich komme nun zu Betrachtungen, die einen Teil der Biologie der Trypanosomen betreffen. Wie Sie wissen, verdanken wir ja einer Reihe der ausgezeichnetsten Untersucher eingehende Kenntnis über die Anatomie und Biologie der Trypanosomen. Nur ein einziges Gebiet ist bis jetzt nach dieser Richtung hin noch nicht gepflegt worden, und es betrifft dies gerade einen der wichtigsten Punkte, nämlich das, was ich als die therapeutische Biologie der Parasiten bezeichnen möchte. Lassen Sie mich zunächst mit den Tatsachen beginnen, die ich im Laufe von drei Jahren aufgefunden habe, und zwar in Gemeinschaft mit Dr. Franke, Dr. Röhl und Dr. Browning, die sich mit dankenswertestem Eifer und dem grössten Verständnis an der Ausarbeitung und Festlegung der Tatsachen beteiligt haben.

a) Züchtung arzneifester Stämme.

Wie ich schon sagte, hatten wir festgestellt, dass es mit Verfütterung von Fuchsin gelingt, die Trypanosomen unserer Nagana lange Zeit aus dem Blute zum Verschwinden zu bringen. Nach Wochen erscheinen dieselben jedoch wieder und können nun durch eine zweite Fuchsinfütterung abermals beseitigt werden. Aber dieser Turnus lässt sich nicht beliebig lange fortsetzen, sondern es kommt schliesslich ein Zeitpunkt, in welchem die freien Intervalle immer kürzer werden, bis schliesslich der Erfolg der Fütterung ganz ausbleibt. Es bestanden nun zur Erklärung dieser Erscheinung zwei Möglichkeiten: die eine war die, dass vielleicht der Organismus der Mäuse durch die lange Fuchsinbehandlung die Fähigkeit gewonnen hat, dasselbe in irgend einer Weise, sei es durch Synthese, Zerstörung oder vermehrte Ausscheidung, unschädlich zu machen. Es konnte aber auch möglich sein, dass sich unter dem Einfluss der lang andauernden Fuchsinbehandlung eine Aenderung der Parasiten eingestellt hatte, und dass ein fuchsinfester Stamm entstanden war. Die

Entscheidung war eine einfache. Es genügte, aus einem derartigen Tier die Parasiten auf andere normale Mäuse zu übertragen und dieselben dann mit Fuchsin zu behandeln. Es zeigte sich hierbei, dass, wie vermutet worden war, die Parasiten in der Tat eine erhöhte Resistenz gegen Fuchsin gewonnen hatten.

Herr Dr. Röhl hat mit grosser Sorgfalt nun diesen Stamm weiter gefestigt, indem er ihn immer von neuem auf Tiere übertrug, die tage- und wochenlang mit Fuchsin vorgefüttert waren und deren Organismus daher bis zu einem gewissen Grade mit Fuchsin gesättigt war. Infiziert man derartige nur kurze Zeit mit Fuchsin vorgefütterte Tiere mit unserem Original-Naganastamm — Dr. Röhl hat das schon vor zwei Jahren konstatiert — so geht die Infektion nicht an[1]). Beginnt man die Fütterung gleichzeitig mit der Infektion, so tritt nur selten ein Recidiv ein, und die Mehrzahl der Mäuse bleibt gesund, wenn man dagegen die Fütterung erst nach 24 Stunden einsetzen lässt, so ist das Eintreten von Recidiven die Regel, während die Heilung eine seltene Ausnahme darstellt. Der Para-Fuchsinstamm verhält sich nun ganz anders, indem er bei Tieren, die lange mit diesem Mittel vorgefüttert werden, schnell angeht und die Tiere am 3. oder 4. Tage tötet (siehe Tabelle). Unser gewöhnlicher Stamm tötet indessen Kontrollen ziemlich regelmässig am 3. Tage. Die kurze Lebensverlängerung bei den Fuchsinstämmen erklärt sich daraus, dass die Infektion in diesen Fällen aus technischen Gründen nur mit geringen Mengen Impfstoff (Blut entnommen aus Schwanzspitze) ausgeführt wurde (Tabelle 2).

Herrn Dr. Browning ist es nun späterhin geglückt, eine Reihe weiterer fester Stämme zu erzeugen, die nach demselben

---

1) Es wird in Erwägung zu ziehen sein, ob nicht dieser prophylaktische Wert der Fuchsinfütterung in den Tropen mit Vorteil beim Passieren von Gegenden, in denen Schlafkrankheit herrscht und die Glossina palpalis heimisch ist, verwendet werden könnte. Es wäre zu diesem Behufe nur notwendig, die Fuchsindosis zu ermitteln, die ohne Schaden eine Woche genommen werden kann. Subcutane Injektionen (conf. Weber und Krause) dürften zu diesem Zwecke meines Erachtens kaum in Betracht kommen, nicht nur wegen der Schmerzhaftigkeit, sondern insbesondere wegen der zu schnellen Ausscheidung des Fuchsins, die die effektive Schutzwirkung auf ganz kurze Zeit, vielleicht nur auf Stunden, limitiert. Bei der Fuchsinverfütterung dagegen ist in dem fuchsinhaltigen Darminhalt eine stete Zufuhrquelle gegeben, die die Aufrechterhaltung des Fuchsinbestandes des Organismus gewährleistet. Auch bei der Atoxylvorfütterung haben wir bei Mäusen vollkommenen Schutz gesehen. Es würde daher event. zweckmässig sein, in besonders bedrohten Gegenden beide Heilmittel kombiniert innerlich zu verabreichen.

Tabelle 2.

Infektion mit Parafuchsinstamm nach Vorfütterung mit Parafuchsin.

Generation des Parafuchsinstammes	142		144		146		159		162		174	
Dauer der Parafuchsin-Vorfütterung	6 Tage		6 Tage		6 Tage		7 Tage		8 Tage		7 Tage	
Versuchstier (Maus)	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
Befund am 1. Tage „ 2. „ „ 3. „ „ 4. „ } nach der Infektion	+ W. ++ +++ tot	+ W. +++ tot	+ W. +++ +++ tot	+ W. +++ tot	+ W. +++ tot	+ W. +++ +++ tot ($3\frac{1}{2}$)	— + W. +++ tot	— + W. +++ tot	— + W. +++ tot	— + W. +++ tot	+ W. +++ tot	+ W. +++ +++ tot

Prinzip gewonnen wurden, sei es durch Heranziehung der Fütterung, sei es durch die Injektionsmethode. Wir verfügen jetzt über verschiedene Stämme, welche gegen folgende Präparate fest sind:

1. gegen Atoxyl;
2. gegen Trypanrot;
3. gegen das von Mesnil und Nicolle dargestellte, gut wirksame Trypanblau, das aus der Kombination von tetrazotiertem Toluidin mit 2 Mol. der 1.8 Amidonaphthol, 3.6 Disulfosäure entsteht;
4. gleichzeitig gegen Atoxyl und Trypanblau.

Welche Mühe in diesen Arbeiten liegt, werden Sie entnehmen, wenn ich Ihnen sage, dass sich jetzt

der Parafuchsinstamm	nach	18	Monaten	in der	181.,
„ Atoxylstamm	„	15	„	„ „	138.,
„ Trypanblaustamm	„	$8^1/_2$	„	„ „	79.,
„ Atoxyl+Trypanblaustamm	„	$4^1/_4$	„	„ „	47.

Generation befindet.

Es ergibt sich somit die wichtige Tatsache, dass es möglich ist, gegen alle Typen, die wir bisher als trypanfeindlich erkannt haben, feste Stämme zu gewinnen. Es dürfte sich hierbei nach unseren Erfahrungen um eine generelle Erscheinung handeln, und es ist sehr wahrscheinlich, dass — falls, wie zu erwarten steht, noch andersartige trypanfeindliche Chemikalien gefunden werden sollten — es möglich sein wird, auch feste Stämme gegen diese zu erzielen.

Was nun die Höhe der erzielten Festigkeit anbetrifft, so ist es unmöglich, dieselbe absolut genau zahlenmässig zu limitieren, da die betreffenden Arzneimittel, z. B. das Atoxyl, eben nur bis zu einer gewissen Menge vom Tierkörper ertragen werden und wir daher eine beliebige Steigerung der Injektionsdosis, und damit der Resistenz, nicht vornehmen können[1]). Vom Atoxylstamm kann ich angeben, dass derselbe so beschaffen ist, dass eine Dosis der Acetylparaaminophenylarsensäure (1 ccm: $^1/_{30}$ bis $^1/_{40}$ pro 20 g), welche, wie früher erwähnt, ausreicht, um beim Original-

1) Ich behalte mir vor, die entsprechende Bestimmung mit Hilfe von Reagenzglasversuchen vorzunehmen. Dieselben bieten insofern manche Schwierigkeiten, als ein Teil der Substanzen, z. B. das Atoxyl, auf die Parasiten im Reagenzglase keine direkt abtötende Wirkung ausübt, während andere, z. B. die Fuchsine, zwar diese Fähigkeit besitzen, aber in den nicht sterilisierenden Dosen, eine sehr störende Abschwächung der Parasiten hervorrufen.

stamme noch am zweiten Tage, an dem schon ausserordentlich zahlreiche Parasiten im Blute vorhanden sind, ein vollkommenes Verschwinden herbeizuführen, bei unserem Atoxylstamme fast wirkungslos ist, selbst dann, wenn diese Gabe unmittelbar nach der Infektion gereicht und 24 Stunden später noch einmal wiederholt wird. Ein Verschwinden der Parasiten tritt unter diesen Umständen nicht ein, sondern der einzige Effekt besteht in einer Verzögerung des Todes bis zum 5. Tage, wie beifolgende Tabelle zeigt.

Atoxylstamm und Acetylparaaminophenyl arsensäure-Injektion.

1. inf. u. gleichzeitig Acetylp. $^1/_{40}$	1. inf. u. gleichzeitig Acetylp. $^1/_{40}$	1. inf.
2. + Acetylp. $^1/_{40}$	2. + Acetylp. $^1/_{40}$	2. + Acetylp. $^1/_{40}$
3. ++	3. ++	3. +++
4. +++	4. +++	4. +++
5. tot	5. tot	5. tot

Und dennoch lässt sich nachweisen, dass auch dieser Stamm keine absolute Arsenfestigkeit besitzt. Denn wenn man Mäuse unmittelbar nach der Infektion mit Atoxylcakes füttert, so stirbt zwar ein Teil der Versuchstiere unter dauernder Zunahme ohne Verzögerung der Parasiten, bei einem anderen Teil der Versuchstiere kommt es aber zu einer erheblichen Lebensverlängerung, indem die Parasiten zeitweise wieder verschwinden, dann wiederkehren etc.

Atoxylstamm und Atoxylfütterung.

1. inf. u. gleichz. gefütt.	13. —	25. +
2.	14.	26.
3. +	15. + gefüttert	27. ++
4. ++	16.	28. ++
5.	17.	29. +
6. +++ gefüttert	18. —	30. —
7.	19.	31. — gefüttert
8. —	20. —; ausgesetzt	32. +
9. —	21. —	33.
10. —; ausgesetzt	22. —	34. +++
11. + gefüttert	23. + gefüttert	35. +++
12. gefüttert	24. + gefüttert	36 tot.

Eine absolute Heilung eines Atoxylstammes durch Fütterung habe ich allerdings nie beobachtet. Ich erwähne diese Tatsache trotzdem, weil sie mir darauf hinzuweisen scheint, dass die Behandlung per os bei den Atoxylstämmen re vera eine kräftigere Wirkung ausüben kann, als die Verwendung maximaler Injektionsschläge. Es scheint also bei der kontinuierlichen Zuführung eine allmähliche Kumulation, die die Wirkung erhöht, einzutreten, und es

dürfte daher nicht ganz verfehlt sein, auch bei der Behandlung der Schlafkrankheit die interne Atoxylmedikation, die ja auch schon von verschiedenen Autoren, z. B. Broden und Rodhain empfohlen ist, systematisch weiter zu erproben.

Es war natürlich nun von der grössten Wichtigkeit festzustellen, wie sich denn die verschiedenen arzneifest gemachten Stämme verhalten, wenn sie durch normale Tiere geschickt werden. Aus den ersten diesbezüglichen Untersuchungen von Herrn Dr. Röhl hat sich ergeben, dass diese Eigenschaft, wenn sie einmal erst erworben ist, sehr lange den Parasiten anhaftet. Herr Dr. Röhl hatte schon vor mehr als Jahresfrist gefunden, dass ein Fuchsinstamm nach seiner 36. Passage durch normale Mäuse noch seine Festigkeit erhalten hatte. Dr. Browning hatte bei einem anderen Fuchsinstamm konstatiert, dass derselbe nach 2 Monaten (25. P.) noch fest war, nach $4^1/_2$ Monaten (40. P.) aber nicht mehr.

Unser Trypanblaustamm hat noch nach fünf Monaten (64. P.) seine Festigkeit behalten, während Atoxylstamm Nr. 2 noch nach $9^3/_4$ Monaten (103. P.) die volle Festigkeit bewahrt hat. Dagegen war ein anderer Atoxylstamm No. 1, der nach 6 Monaten (67. P.) noch fest war, nach $7^3/_4$ Monaten (87. P.) widerstandslos geworden.

Die Tatsache, dass die Stämme die neuerworbenen spezifischen Eigenschaften so lange festhalten, dürfte von grösstem Interesse sein, und ich darf wohl hier die entsprechenden wichtigen Beobachtungen anführen, die Engelmann und Gaidukow bei Oscillaria sancta und caldariorum gemacht haben[1]). Dieselben zeigten, dass die unter dem Einfluss farbigen Lichtes künstlich erzeugte Färbung und Farbstofferzeugung sich auch nach der Versetzung der Fäden in weisses Licht monatelang weiter erhalten kann, und nicht bloss in denselben Zellen, in denen die Farbänderung erzeugt war, sondern, was besonders wichtig ist, auch in den jüngeren von diesen abstammenden Zellengenerationen, welche dem farbigen Licht gar nicht ausgesetzt waren. Es handelt sich also hier um einen schönen experimentellen Beweis für die Vererbung erworbener Eigenschaften. Bei den pathogenen Organismen sind analoge Verhältnisse ja vielfach in eklatantester Weise beobachtet worden. Ich verweise in dieser Beziehung nur auf die schöne

1) Aus dem Anhange zu den Abhandlungen der königl. preussischen Akademie der Wissenschaften im Jahre 1902.

Uebersicht, die vor kurzer Zeit F. Loeffler über die veränderte Pathogenität und Virulenz pathogener Organismen durch künstliche Fortzüchtung in bestimmten Tierspezies etc. veröffentlicht hat[1]).

Es trat nun zunächst die Frage an mich heran, ob sich denn die verschiedenen so erzielten Stämme, die alle von dem gleichen Originalstamm sich ableiteten, auch sonst noch in biologischer Hinsicht voneinander verschieden verhielten. Es bot sich hier eine einfache Möglichkeit das zu entscheiden nämlich durch die Heranziehung der schon früher erwähnten Immunitätsphase. Dementsprechend wurden z. B. eine Reihe von Tieren mit dem fuchsinfesten Stamm infiziert, dann die Parasiten durch einen geeigneten Stoff beseitigt und schliesslich nach einem geeigneten Intervall die Versuchstiere gleichzeitig mit den vorhandenen Naganamodifikationen (Fuchsin-, Atoxyl-, Trypanblaustamm) nachgeimpft.

Bei diesen von mir in Gemeinschaft mit Dr. Browning angestellten Versuchen hat es sich ergeben, dass die Immunitätsphase immer für diejenige Varietät am eklatantesten war, mit welcher die Vorimpfung ausgeführt worden war. War dieselbe z. B. mit dem Fuchsinstamme erfolgt, so blieben bei der Neuinfektion mit diesem Stamm die Tierchen tagelang frei von Parasiten, während sich z. B. der Atoxylstamm vollkommen normal entwickelte und rasch den Tod herbeiführte. Wir werden also annehmen müssen, dass unter dem Einfluss der voraufgegangenen fortdauernden Farbenbeeinflussung sich die biologische Beschaffenheit der Trypanosomen etwas ändert und die hierdurch bedingten chemischen Verschiedenheiten des Protoplasmas durch das feine Reagens der Immunitätsreaktion biologisch erkennbar werden.

Erwähnen möchte ich noch, dass auch ohne künstliche Beeinflussung ähnliche Differenzen gegenüber den abtötenden Wirkungen der Trypanheilstoffe originär vorhanden sein können. Es empfiehlt sich für diese Resistenzvarietäten die kurzen Bezeichnungen Debilis und Tenax einzuführen. Unser Stamm vom Mal de Caderas, welcher so prompt auf Trypanrot reagiert, war Trypanrot debilis, unser Naganastamm von Natur aus Trypanrot tenax. Aber es gelang Dr. Franke[2]), auch von unserem Naganastamme einmal eine Varietät von mehr Debilischarakter zu erhalten.

Diese Begriffsbestimmungen als Debilis und Tenax beziehen

---

1) Deutsche Medizinische Wochenschrift 1906, No. 31.
2) Münchener med. Wochenschr. 1905, No. 42.

sich, wie ich ausdrücklich bemerken möchte, nur auf die Resistenz der Parasiten gegen die spezifischen Arzneistoffe, haben hingegen mit der Virulenz gar nichts zu schaffen. Die Tierpathogenität als solche hängt von diesen Begriffen nicht ab. Um ein Beispiel zu nennen, waren die beiden als debilis und tenax getrennten Naganastämme von gleicher maximaler Tierpathogenität. Es genügte im übrigen eine Kaninchenpassage, um den Tenaxstamm in einen solchen von Debilischarakter überzuführen. Dieses leicht zu beeinflussende wechselvolle Verhalten desselben Stammes gegen therapeutische Farbstoffe lässt wenig Hoffnung, die einzelnen Stämme auf chromo-diagnostischem Wege zu differenzieren, wie das Wenyon erwartet[1]).

Die Kenntnis solcher Varietäten ist ferner von grosser Wichtigkeit, denn sie erklärt die rätselhafte Tatsache, dass die Angaben über die Heilwirkungen der verschiedenen Agentien in den verschiedenen Laboratorien schwanken. Das alles erklärt sich ungezwungen durch originäre Verschiedenheit der verwandten Stämme, die gegen ein bestimmtes Chemikal debilis oder tenax waren. Es erscheint daher notwendig in Zukunft, wenn nicht grosse Verwirrung eintreten soll, jedem zur Arbeit benutzten Trypanosomenstamm ein genaues Charakteristikum — gewissermaassen ein Nationale beizugeben, welcher genau die Resistenz gegen die Haupttypen der Trypanocidenstoffe zahlenmässig festlegt.

Solche Differenzen müssen auch bei den natürlichen Erkrankungsformen vorkommen. So dürften sich die verschiedenen Erfolge der Methylenblautherapie, die mir, wie erwähnt, früher so unverständlich erschienen, ungezwungen erklären. Die Zukunft wird zeigen, ob nicht auch die Erreger der Schlafkrankheit in verschiedenen Regionen derartige Resistenzschwankungen aufweisen.

b) Chemotherapeutische Betrachtungen.

Eine besondere Bedeutung beanspruchen aber, wie ich glaube, derartige Studien vom therapeutischen Standpunkte, indem sie uns einen Einblick in den Mechanismus der Arzneiwirkung gewähren. Die erste Frage war nun zunächst diejenige, wie sich denn ein Stamm von künstlich erzielter bestimmter Festigkeit gegenüber den anderen trypanfeindlichen Stoffen verhielte. Wir

1) Brit. med. Journ. 1906, No. 2399.

haben nun konstatiert, dass unser atoxylfester Stamm gegenüber anderen Mitteln keine Spur einer erhöhten Resistenz aufwies; es war also die Atoxylfestigkeit spezifisch limitiert. Dementsprechend wurde auch unser Paraninstamm aufs leichteste vom Atoxyl, Trypanrot und Trypanblau abgetötet.

Wenn wir diese Erscheinung präziser fassen wollen, so werden wir uns vorstellen müssen, dass das Protoplasma der Trypanosomen und überhaupt aller Zellen ganz verschiedene Angriffsstellen hat, von denen jede einzelne einem besonderen Typus eines Heilstoffes entspricht und zu ihm Verwandtschaft hat. Beim höheren Organismus, bei dem die Organe differenziert sind, ist ja eine solche Vorstellung etwas selbstverständliches; aber auch bei einer Amöbe oder bei einem niederen einzelligen Wesen müssen im Protoplasma eine grosse Reihe verschiedener Gruppierungen von differenter therapeutischer Angriffsfähigkeit vorhanden sein. In dieser Beziehung möchte ich nur erwähnen, dass z. B. Busk[1]) gefunden hat, dass das Trypanrot für Paramäcien an und für sich gar nicht schädlich ist, indem sie wochenlang in starken Trypanrotlösungen zu leben vermögen, dass sie jedoch ihre Fortpflanzungsfähigkeit einbüssen und dass sich diese Hemmung selbst in sehr grossen Verdünnungen, 1 : 5000 noch geltend macht. Sie sehen also hier in diesem Einzelfalle, dass das Trypanrot ganz spezielle Beziehungen zu den die Regeneration bedingenden Komponenten haben muss. Ich glaube nun, dass eine genaue therapeutische Kenntnis der prinzipiell verschiedenen Angriffsorte eines Protozoons von grosser praktischer Bedeutung ist. Lassen Sie mich zunächst einige Tatsachen anführen. Wie Sie wissen, ist dem Trypanrot in dem von Mesnil und Nicolle aufgefundenen blauen Farbstoffen eine ganz wichtige Ergänzung zuteil geworden. Es musste nun die Frage entstehen, greifen diese beiden Farbstoffreihen an denselben Ort des Zellprotoplasmas an oder sind sie verschiedenartig? Einzelne Körper der Trypanblaureihe unterscheiden sich chemisch sehr weitgehend von dem Trypanrot. In dem einen Falle ist der diazotierte Körper eine Benzidinverbindung, eine Benzidinsulfosäure, in dem anderen z. B. der durch die Verkettung zweier Paraphenylendiaminreste entstandene Diamidodiphenylharnstoff; in dem einen Falle handelt es sich um eine 2—3—6-Naphthylamindisulfosäure, im anderen

1) l. c.

Falle um die 1—8-Amidonaphthol-3—6-Disulfosäure. Der Angriffspunkt des Azorestes erfolgte in dem einen Falle in der Position 1, in dem anderen in der Position 2. Sie sehen also, diese beiden Farbstoffe sind chemisch fundamental verschieden; das einzige, was ihnen gemein ist, ist die Position der Schwefelsäurereste in der Gruppierung 3—6 der Naphthalinkerne. Es war nun vom chemischen Punkte sehr leicht möglich, dass bestimmte Vertreter des Trypanblaues ganz andere Angriffspunkte besitzen als das Trypanrot. Bei unseren Versuchen hat sich nun ergeben, dass der Trypanrotstamm fest ist gegen Blau und der Trypanblaustamm fest ist gegen Trypanrot. Es sind also die Angriffsstellen beider Farbstoffe dieselben, die Wirkungsaktion daher eine gleichartige. Dagegen werden, wie schon erwähnt, die gleichen Stämme aufs Leichteste von Atoxyl und Fuchsin beeinflusst.

Wir haben also hier drei Typen von Stämmen, trypanrot-(blau-) feste, fuchsinfeste und atoxylfeste, von denen jeder gegen die beiden anderen Gruppen von Stoffen und ebenso möglicherweise gegen irgendwelche neu aufgefundene Stoffe empfindlich ist. Durch Prüfungen dieser Art können wir nun zu einer genaueren Klassifikation der überhaupt gegen Trypanosomen wirksamen Stoffe gelangen, Zusammengehöriges zusammen ordnen, Differentes trennen. Es stellen also gewissermassen die festen Stämme ein cribrum therapeuticum dar.

Ein Beispiel möge die Sache erläutern. Es seien von einer Fabrik eine grössere Reihe Chemikalien von unbekannter Konstitution zur Prüfung übergeben und einige von ihnen — a, b, c usw. — als gegen Trypanosomen wirksam befunden worden. Prüft man nun zunächst die Wirkung von a der Reihe nach gegen die drei Typen von festen Stämmen, den arsen-, fuchsin- und trypanrotfesten — so bestehen nur zwei Möglichkeiten: entweder a wirkt bei einem der 3 Stämme, z. B. atoxylfesten, nicht abtötend, dann ist der Typus dieses Stoffes damit aufgeklärt, indem er in die Gruppe der Arsenikalien einrangiert werden kann; oder aber a wirkt auf alle 3 Stämme trypanozid, dann stellt dieses Arzneimittel einen neuen 4. Typus vor, gegen den man nunmehr feste Stämme gewinnen kann. Prüft man dann weiter den Stoff b gegen die im letzteren Falle vorhandenen 4 festen Stämme, so kann man unter Umständen einen 5. Typus gewinnen usw.

Das ist nun nach meiner Ansicht für die zukünftige Entwicklung der Trypanosomentherapie vielleicht von erheblicher

Bedeutung. Bei den allerschwerst beeinflussbaren Formen der Parasiten, Nagana Tenax, mit denen ich ausschliesslich gearbeitet habe, ist eine Sterilisation des Körpers nur möglich durch therapeutische Gaben, die stark anziehen, das heisst, die sich der gerade ertragenen Dosis ausserordentlich nähern. Es kommt daher immer vor, dass ein Teil der Tiere bei der Kur, sei es, dass sie spontan überempfindlich sind, sei es, dass sie durch die Erkrankung geschädigt sind, direkt der Vergiftung unterliegen. Beim Menschen muss natürlich eine solche Eventualität unter allen Umständen vermieden werden, aber auch bei Tieren wird man eine solche sozusagen Pferdekur möglichst zu vermeiden suchen. Ich glaube nun in meinen Tierversuchen gesehen zu haben, dass man in diesem Falle mit Kombinationen viel weiter kommen kann. Ausser den schon von Laveran gefundenen Kombinationen von arseniger Säure und Trypanrot, ausser den neueren von Atoxyl und Trypanfarbstoffen habe ich selbst Trypanfarbstoffe mit Farbbasen verschiedener Art kombiniert und mich hierbei zu überzeugen geglaubt, dass auch an und für sich wenig wirksame Farbbasen im Verein mit anderen Komponenten gute Erfolge auslösen können. Ich hoffe, dass dieser Standpunkt von der Mehrzahl der Experimentatoren, die auf diesem Gebiete arbeiten, geteilt werden wird, aber wenn man der Ansicht ist, dass es vorteilhafter ist, den Feind gleichzeitig von verschiedenen Seiten anzugreifen, dann ist es eben unbedingt notwendig, die verschiedenen Angriffsstellen genau zu kennen und mit Sicherheit von einander unterscheiden zu können. Das Gesetz, das sich aus meinen Studien ergibt, besteht darin, dass wir bei jedem einzelnen Typus von Heilstoffen das Optimum suchen und dass wir dann diese Optima verschiedener Art kombinieren. Es hat, wie aus dem Gesagten zur Evidenz hervorgeht, keinen Zweck, Trypanrot und Trypanblau gleichzeitig zu geben, sondern wir werden, je nach Art der Infektion, entweder Blau allein oder Rot allein geben, nicht aber die Mischung der beiden. Dagegen werden wir Atoxyl und Trypanblau, Atoxyl und Fuchsin, oder unter gewissen Bedingungen alle drei Komponenten gleichzeitig oder kurz hintereinander in Aktion setzen können. Denn nach meiner Ansicht ist es von grösster Wichtigkeit, im Interesse des Patienten und der Therapie, dass man unter allen Umständen den Versuch macht, innerhalb kürzesster Zeit, vielleicht in einer Woche den Krankheitsprozess ganz zu brechen, d. h. den Orga-

nismus zu sterilisieren, wie dies vorläufig allerdings nur im Mäuseversuch glatt und sicher möglich ist.

Dass es das einzig Richtige ist, die Therapie in diese Bahnen zu lenken, dafür spricht auch der Nachweis der atoxylfesten Stämme, deren Existenznachweis zu erheblichen Bedenken Anlass gibt. Die Frage, in welcher Zeit sich ein atoxylfester Stamm entwickelt, ist im allgemeinen schwer zu lösen und wird wohl auch sehr von der Tierspezies und der Art der Behandlung abhängen. Bei einem Pferde, welches mit steigenden Dosen eines Arsenikals behandelt worden war, das aber nichtsdestoweniger nach etwa 5 Wochen zugrunde ging, wurden die Parasiten — es handelte sich um Dourine — bei Beginn der Behandlung und bei Beendigung der Behandlung herausgezüchtet. Es ergab sich hierbei, dass die letzteren Kulturen absolut atoxylfest geworden waren; es hatte also die Behandlungszeit von 5 Wochen ausgereicht, um diesen Effekt zu erreichen. Bei der Maus scheint, wie ich meine, die Atoxylfestigkeit schwerer einzutreten, jedoch habe ich jüngst einen Fall erlebt, wo eine Maus, die injiziert und dann tagelang mit Atoxyl gefüttert war, in einer relativ kurzen Zeit — etwa 14 Tage — einen atoxylfesten Stamm aufwies. Ich halte es daher für möglich, dass auch bei der sich durch Monate und Jahre fortgesetzten Behandlung der Schlafkrankheit in den Fällen, in denen keine Heilung eintritt — und solche Fälle sind, wie schon erwähnt, von Ayres Kopke und neuerdings auch von Broden beschrieben —, dass in diesen Fällen der Misserfolg der Therapie auf die Ausbildung solcher fester Stämme zurückzuführen ist. Es ist daher nach meiner Ansicht von ausschlaggebender Bedeutung, bei derartigen Patienten die Parasiten durch Tierversuch herauszuzüchten und auf ihre Resistenz gegen das betreffende Arsenikal zu untersuchen. Die für die Erkenntnis des Stammes besonders geeigneten Chemikalien werde ich jederzeit, wie ich das schon beim Trypanrot getan habe, den Fachgenossen zur Verfügung stellen. Findet man auf diesem Wege bei derartigen Fällen Atoxylfestigkeit, so ist die absolute Indikation gegeben, von der reinen Atoxylbehandlung abzugehen und eine energische Kombinationsbehandlung mit einem der bekannten Trypanfarbstoffe einzuleiten. Sollte sich diese Möglichkeit, dass auch bei der menschlichen Schlafkrankheit sich im Laufe der Behandlung arsenfeste Stämme herausbilden, bestätigen, so wäre dies eine dringende Veranlassung, die Sterilisation in

einem Akt durchzuführen, denn es ist nicht zu verkennen, dass die Existenz und die Ausbildung eines Atoxylstammes, der, wie sich gezeigt hat, durch lange Monate hindurch seine Resistenz behalten kann, eine grosse Gefahr und eine erhebliche Erschwerung der Therapie bedeuten könnte, falls nicht die Natur durch die Interferenz der Zwischenwirte, der Glossinen, vielleicht der erworbenen Eigenschaft der Atoxylfestigkeit schnell Abbruch tun würde.

Nach meiner Ansicht besteht die Aufgabe der Chemotherapie in einer systematischen Ausbildung der Kombinationstherapie. Wir werden immerfort weitere Typen von trypanoziden Stoffen suchen müssen und bei jeder dieser Gruppen die optimale Verbindung zu finden suchen. Ist dieses geschehen, so beginnt die schwere Arbeit der Kombination der verschiedenen Optima. Auf diesem Wege können wir hoffen, zu einer kausalen Therapie dieser Erkrankungen zu gelangen und gleichzeitig in den feinsten Mechanismus der Arzneiwirkung einzudringen. So erlangen wir für die Zelle Klarheit de sedibus et causis pharmacorum.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.